

**Univerzita Karlova**

**I. lékařská fakulta**

Studijní program: Postgraduální doktorské studium biomedicíny

Studijní obor: Experimentální chirurgie



**UNIVERZITA KARLOVA**  
I. lékařská fakulta

**MUDr. Slavomír Rokošný**

Aneurysmorafie s použitím exoprotézy

*Nová chirurgická metoda v léčbě aneurymatického arterio-venózního dialyzačního zkratu*

Aneurysmorrhaphy using exoprosthesis

*New surgical treatment for haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm*

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MPH

Praha, 2020

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 1. 5. 2020

MUDr. Slavomír Rokošný

## Identifikační záznam

ROKOŠNÝ Slavomír. *Aneurysmorafie s použitím exoprotézy – nová chirurgická metoda v léčbě aneurymatického arterio-venózního dialyzačního zkratu. [Aneurysmorrhaphy using exoprothesis - new surgical treatment for haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm]*. Praha, 2020. 114 s., 7 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Chirurgická klinika 3. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Vedoucí práce doc. MUDr. Peter Baláž, Ph.D., FEBS, MPH.

## Poděkování

Svou dizertační práci jsem vypracoval pod vedením mého školitele doc. MUDr. Petra Baláže, Ph.D., FEBS, MPH. Mému školiteli patří poděkování za kreativitu a celkový přínos v oblasti aneurysma cévního přístupu za posledních 13 let jak po stránce chirurgické, tak publikační. Dále bych se mu chtěl poděkovat za společné úsilí při zavádění metodiky aneurysmorafie s exoprotézou do klinické praxe a při vývoji nového chirurgického nástroje pro ulehčení této operace. Zejména jsem mu ale vděčný za trpělivost, přátelský přístup a odborné vedení po celou dobu jak mého doktorandského studia, tak mého chirurgického rozvoje.

Moje upřímné poděkování patří prof. RNDr. Petru Balážovi, CSc., DrSc., za morální podporu a pomoc v průběhu celého studia.

Nelze opominout poděkování prof. MUDr. Miloši Adamcovi, CSc., za invenci při vzniku zmiňované techniky a klinickou podporu při zahájení tohoto programu na Klinice transplantační chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny.

Poděkování patří také všem pacientům, kteří souhlasili s výkonem, pooperačním sledováním a sběrem dat, co umožnilo vznik této práce. V neposlední řadě patří poděkování všem lékařům nefrologických ambulancí a dialyzačních center, kteří akceptovali novou metodu léčby a odesílali pacienty k provedení výkonu.

Na závěr bych rád poděkoval své manželce Štěpánce, svým dcerám Viktorii a Klaudii za vytvoření příjemného zázemí a klidné rodinné atmosféry v průběhu celého studia.

## Abstrakt

Úvod: Výskyt aneurysmatu arterio-venózní fistule (AAVF) u hemodialyzovaných pacientů je 7–43 % a k operační léčbě by mělo být indikováno symptomatické AAVF. Doposud není shoda v tom, která z operačních technik je metodou volby a zda má snížení průtoku v AAVF pozitivní vliv na remodelaci srdce u vysoko-průtokového AAVF.

Cíle: (1) zavedení nové chirurgické techniky – aneurysmorafie s exoprotézou (AsE) do klinické praxe a ověření její efektivity z hlediska průchodnosti a pooperačních komplikací; (2) analýza vlivu AsE na remodelaci srdce u vysoko-průtokového AAVF; (3) systematický přehled a metaanalýza chirurgických metod v léčbě AAVF s cílem najít nejoptimálnější operační techniku.

Metodika: (1) retrospektivní analýza prospektivně získaných operačních a pooperačních parametrů, hodnocení průchodnosti Kaplan-Meierovou metodou, hodnocení včasných a pozdních komplikací; (2) retrospektivní analýza prospektivně získaných echokardiografických parametrů před a po AsE; (3) systematický přehled a metaanalýza (PRISMA doporučení) – registrovaná v systému PROSPERO (CRD42016029692).

Výsledky: (1) primární asistovaná průchodnost AsE je 80 % v 1 roce, infekční komplikace 4.5 % a recidiva AAVF 0 %; (2) AsE vede k reverzibilní srdeční remodelaci jen u pacientů se zvýšeným srdečním indexem ( $> 3.9 \text{ l/min/m}^2$ ); (3) 795 studií analyzováno, 13 studií splnilo inkluzní kritéria (597 pacientů), operační metoda ve všech 13 studiích byla aneurysmorafie (s/bez exoprotézy, provedená s/bez stapleru), primární průchodnost 82 % v 1 roce, pooperační komplikace 11 %, recidiva AAVF 3 %.

Závěr: Aneurysmorafie je metodou volby u symptomatického AAVF a předoperační hodnota kardiálního indexu  $>3.9 \text{ l/min/m}^2$  predikuje pozitivní remodelaci srdce u pacientů po redukci vysoko-průtokového AAVF.

**Klíčová slova:** aneurysma, arterio-venózní fistula, aneurysmorafie.

## Abstract

**Introduction:** Haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm (AAVF) prevalence varies between 7–43%. When they are symptomatic, they should be referred for treatment. It is unclear which is the optimal surgical treatment and if fistula flow reduction is beneficial for heart remodeling in patients with high-flow AAVF.

**Aims:** (1) introduction of a new surgical technique – aneurysmorrhaphy using exoprothesis (AuE) and evaluation of its patency and complication rates. (2) analysis of flow reduction impact on heart remodeling in high-flow AAVF. (3) systematic review and meta-analysis of various surgical techniques to identify the best treatment option of haemodialysis arterio-venous fistula aneurysm.

**Methods:** (1) retrospective analysis with prospectively collected surgical and postoperative data, patency evaluation using Kaplan – Meier curve, early and late complication rates analysis. (2) retrospective analysis prospectively collected echocardiographic parameters before and after surgery. (3) systematic review and meta-analysis following the PRISMA guidelines - registered in the international prospective register of prospective reviews PROSPERO (registration number: CRD42016029692).

**Results:** (1) primary assisted patency rate at 12 months was 80 %, infection rate was 4.5 % and AAVF recurrence rate was 0 %. (2) AuE leads to reversal cardiac remodeling but only in patients with elevated cardiac index ( $> 3.9$  l/min/m<sup>2</sup>). (3) 795 studies were identified, 13 studies meet inclusion criteria (597 patients), aneurysmorrhaphy was only used method in all 13 studies (with/without exoprothesis, with/without stapler, without exoprothesis and stapler), primary patency rate at 12 months was 82 %, complication rate 11 % and aneurysm recurrence rate 3 %.

**Conclusion:** Aneurysmorrhaphy is the first line choice method for symptomatic AAVF treatment and elevated cardiac index ( $>3.9$  l/min/m<sup>2</sup>) predicts positive cardiac remodeling after flow reduction in patients with high-flow fistula.

**Key words:** aneurysm, arterio-venous fistula, aneurysmorrhaphy.

## Seznam použitých zkratk

AAVF – aneurysma arterio-venózní fistule

Alfa ( $\alpha$ ) – hladina významnosti (significance level)

AVF – arterio-venózní fistule

AVG – arterio-venózní graft

CHF – městnavé selhání srdce (congestive heart failure)

CI – srdeční index (cardiac index)

CI – interval spolehlivosti/konfidenční interval (confidence interval)

CKD – chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)

CO – srdeční výdej (cardiac output)

CPR – kardio-pulmonální recirkulace (cardiopulmonary recirculation)

CT – počítačová tomografie

CVK – centrální venózní katétr

DBP – diastolický krevní tlak (diastolic blood pressure)

EF – ejekční frakce (ejection fraction)

ERA-EDTA – The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association

ESRD – renální selhání (end stage renal disease )

GFR – glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)

HOCF – hyperkinetické selhání srdce (high output cardiac failure)

IQR – mezikvartilové rozpětí (interquartile range)

LV EDD – enddiastolický rozměr levé komory (left ventricular end-diastolic diameter)

MBP – střední krevní tlak (mean blood pressure)

MR – magnetická rezonance

NYHA – New York Heart Association

OHIM – Úřad pro harmonizaci ve vnitřním trhu (Office for harmonization in the internal market)

OR – poměr šancí (odds ratio)

PTA – perkutánní transluminální angioplastika

PVR – periferní cévní rezistence (peripheral vascular resistance)

Qa – průtok cévním zkratem (access blood flow)

RRT – náhrada funkce ledviny (renal replacement therapy)

SBP – systolický krevní tlak (systolic blood pressure)

SD – směrodatná odchylka (standard deviation)

SVR – systémová cévní rezistence (systemic vascular resistance)

TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu (tricuspid annular plane systolic excursion)

TVR – celková cévní rezistence (total vascular resistance)

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky

VAII – cévním přístupem indukovaná ischemie (vascular access induced ischaemia)

WSS – smykové napětí cévní stěny (wall shear stress)



## Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Přehled problematiky.....</b>	<b>13</b>
2.1	Chronické onemocnění ledvin.....	13
2.2	Cévní přístup pro hemodialýzu.....	16
2.3	Aneurysma AVF.....	20
2.3.1	Definice a klasifikace .....	20
2.3.2	Prevalence a patofyziologie .....	24
2.3.3	Diagnostika a klinický obraz .....	25
2.3.4	Indikace k terapii.....	30
2.3.5	Terapeutické možnosti .....	34
<b>3</b>	<b>Hypotézy .....</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>Cíle práce.....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>Materiál a metodika .....</b>	<b>43</b>
5.1	Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF	
	43	
5.1.1	Populace pacientů .....	43
5.1.2	Předoperační vyšetření .....	43
5.1.3	Technika výkonu.....	44
5.1.4	Pooperační sledování.....	49
5.1.5	Definice studie .....	49
5.1.6	Statistická analýza.....	49
5.2	Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu .....	50
5.2.1	Populace pacientů a technika výkonu.....	50
5.2.2	Pooperační sledování.....	50
5.2.3	Statistická analýza.....	51
5.3	Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF	
	52	
5.3.1	Metodika vyhledávání .....	52
5.3.2	Extrakce dat a sledované parametry .....	53

5.3.3	Hodnocení kvality .....	54
5.3.4	Statistická analýza.....	55
<b>6</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>56</b>
<b>6.1</b>	<b>Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF</b>	<b>56</b>
<b>6.2</b>	<b>Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu .....</b>	<b>62</b>
<b>6.3</b>	<b>Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Závěry a shrnutí disertační práce.....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>Obrazová a grafická příloha .....</b>	<b>100</b>
<b>11</b>	<b>Přílohy disertační práce .....</b>	<b>114</b>

# 1 Úvod

U pacientů s konečným selháním funkce ledvin, kteří byli indikováni k hemodialyzační terapii, je nezbytný dlouhodobě funkční cévní přístup. Metodou volby je vytvoření nativní arterio-venózní fistule, která může být zatížená celou řadou komplikací. Jednou z nich je vznik aneurysma, které potencionálně komplikuje funkčnost cévního přístupu a v případě ruptury ohrožuje pacienta na životě. Další, neméně závažnou komplikací, je vysoký průtok v aneurysmaticky změněném cévním přístupu a jeho konsekvence na kardiovaskulární systém.

I když je aneurysma nativního cévního přístupu závažným medicínským problémem, jeho řešení je dle dostupných literárních zdrojů věnována relativně malá pozornost. V době zahájení této práce, v roce 2007, bylo publikováno několik terapeutických metod zachovávajících funkci arterio-venózní fistule. Tyto práce byly provedené na menších souborech pacientů a se značnou nehomogenitou publikovaných výsledků. Do současné doby navíc neexistuje jasné doporučení mezinárodních společností v otázce terapie aneurysma cévního přístupu.

Tato disertační práce obsahuje tři části a předkládá výsledky práce od roku 2007, kdy jsme se s mým školitelem začali problematice aneurysmatu cévního přístupu systematicky věnovat.

První část předkládané práce je věnovaná zavedení nové chirurgické techniky – aneurysmorafie s použitím exoprotézy – do klinické praxe. Nezbytnou součástí zavedení nové metody bylo navrzení a výroba nového chirurgického nástroje, který tento výkon ulehčuje. Tato část – věnovaná samotnému výkonu, hodnotí bezpečnost a efektivitu navržené techniky, a to zejména v kontextu dlouhodobé průchodnosti upravené arterio-venózní fistule a komplikací spojených s výkonem.

Druhá část je věnovaná problematice vysoko-průtokové aneurysmaticky změněné arterio-venózní fistule. Zaměřuje se na hodnocení remodelace srdce po úspěšném snížení průtoku v cévním přístupu a výsledky této části objasňují indikační kritéria terapie pacientů s vysoko-průtokovým zkratem.

Vzhledem k tomu, že doposud neexistují jasná mezinárodní doporučení, jak a kdy aneurysma arterio-venózní fistule indikovat k terapii, v poslední části předkládané práce byl proveden systematický přehled a metaanalýza dostupných literárních dat. Jejich závěry doplňují mezeru v mezinárodních doporučeních a navrhuji adekvátní terapii aneurysmatu cévního přístupu.

Předkládaná disertační práce shrnuje jak výsledky našich klinických zkušeností za období 13 let, tak dostupná literární data od roku 1973, a mohla by částečně přispět k objasnění problematiky aneurysmatu nativní arterio-venózní fistule.

## 2 Přehled problematiky

### 2.1 Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) je definováno jako abnormality ledvinné struktury nebo funkce, přítomné po více než tři měsíce a ovlivňující zdraví (KIDGO, 2013). Kritéria pro definici chronického onemocnění ledvin jsou uvedena v **Tabulce č. 1**.

Glomerulární filtrace (glomerular filtration rate – GFR) je všeobecně akceptována jako nejlepší marker funkce ledvin; snížení GFR pod 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> je považováno za sníženou funkci ledvin a GFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> pak za renální selhání (KIDGO, 2013).

**Tabulka č. 1** Kritéria pro definici chronického onemocnění ledvin (přítomnost alespoň jednoho z faktorů > 3 měsíce)

Markery poškození ledvin (jeden nebo více)	albuminurie (AER > 30 mg/24 h, ACR > 30 mg/g (> 3 mg/mmol)
	abnormality močového sedimentu
	elektrolytové a další abnormality v důsledku tubulárním poškození
	histologické abnormality
	strukturální abnormality dle zobrazovacích metod
	anamnéza transplantace ledviny
Snížená GF	GF < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (kategorie GF G3a–G5)
GF – glomerulární filtrace, ACR – poměr exkrece albuminu/kreatininu; AER – exkrece albuminu.	

V roce 2002 skupina KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) publikovala doporučení pro definici, klasifikaci a vyšetření chronických onemocnění ledvin, kde bylo CKD klasifikováno do 5 stupňů (CKD 1– CKD 5) na základě hodnoty GFR (**Tabulka č. 2**); termín chronická nedostatečnost ledvin byl rezervován pro stadia CKD 3–5 s poklesem glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> po dobu 3 měsíců nebo déle bez ohledu na příčinu (National Kidney Foundation, 2002).

**Tabulka č. 2** Klasifikace chronických onemocnění ledvin

<b>Stádium</b>	<b>Popis</b>	<b>GFR ml/min/1.73 m<sup>2</sup></b>
Stadium 1	Normální nebo zvýšená GFR	90 a více
Stadium 2	Mírný pokles GFR	60–89
Stadium 3	Středně významný pokles GFR	30–59
Stadium 4	Významný pokles GFR	15–29
Stadium 5	Selhání ledvin	< 15 nebo dialýza

GFR – glomerulární filtrace.

Po deseti letech od první klasifikace byla publikována nová klasifikace (**Tabulka č. 3**), která doporučuje klasifikovat CKD na základě příčiny onemocnění (C – cause), hodnoty glomerulární filtrace (GFR) a hodnoty albuminurie (A – albuminuria); a je také označována jako stupeň CGA (cause, GFR, albuminuria) (KIDGO, 2013). Podle hodnoty GFR je nyní definováno šest stadií CKD (stupně, G- grade) a tato klasifikace je podobná původní klasifikaci z roku 2002. Hlavním rozdílem je rozčlenění původního stadia 3 do dvou podkategorií – stupeň 3a a 3b. Pro přesné stanovení stupně CKD je nutné doplnit příčinu a hladinu albuminu.

**Tabulka č. 3** Klasifikace chronických onemocnění ledvin (CKD) dle GFR

<b>Kategorie GF</b>	<b>Popis</b>	<b>Rozsah (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>
G1	Normální nebo vysoká	> 90
G2	Lehce snižená	60–89
G3a	Lehce až středně snižená	45–59
G3b	Středně až výrazně snižená	30–44
G4	Výrazně snižená	15–29
G5	Selhání ledvin	< 15

Přesnou incidenci a prevalenci CKD v populaci je obtížné zjistit vzhledem k asymptomatickému projevu počátečních stadií (Schmidli et al., 2018). Incidence CKD se v rozvinutých zemích západní Evropy odhaduje na 10/100 000 ročně, prevalence CKD (definovaného jako pokles GFR pod 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) je uváděná 12 % (KIDGO, 2013). Některé studie uvádějí prevalenci CKD kolem 10

%, albuminurii kolem 7 % a GFR pod 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> kolem 3 % (Coresh et al., 2003; Levey et al., 2011; Wetzels et al., 2007). Očekává se, že CKD bude ve 21. století velkou medicínskou výzvou a zvyšující se prevalence CKD zejména v rozvojových zemích má a bude mít závažné jak zdravotní, tak ekonomické dopady (Nugent et al., 2011). Rychlý nárůst rizikových faktorů, jako jsou diabetes mellitus, arteriální hypertenze a obezita, zejména mezi chudými zeměmi bude mít za následek ještě větší a hlubší zátěž, na kterou nejsou rozvojové země vybaveny (Nugent et al., 2011).

Terminálním stadiem CKD (CKD 5 resp. CKD G5) je selhání ledvin, v anglické literatuře označováno jako end stage renal disease (ESRD). Je definováno poklesem GFR pod 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a má dvě fáze: v první fázi je možné pacienta léčit konzervativně bez dialýzy, ve druhé fázi je pro záchranu života potřebná náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy – RRT) buď ve formě dialýzy, nebo transplantace ledviny (Schmidli et al., 2018).

Dle přehledu ERA-EDTA Registru za rok 2017 (publikováno 3. října 2019) (ERA-EDTA Registry, 2019) byla prevalence RRT v Evropě celkově 592 779 pacientů, z toho v České republice 11 666 pacientů; do registru v roce 2017 nově v Evropě přibylo celkově 88 453 pacientů a v České republice 2301 pacientů. V České republice bylo hemodialýzou v roce 2017 léčeno 11 371 pacientů, z toho v chronickém programu 7710 pacientů (60/100 000 obyvatel) a v akutním programu 4261 pacientů (40/100 000 obyvatel); peritoneální dialýzou bylo v chronickém programu léčeno 420 pacientů (ÚZIS, 2018).

Jedinou optimální léčebnou modalitou pro pacienty se selháním funkce ledvin je transplantace ledviny. V roce 2017 bylo v Evropě provedeno celkově 22 902 transplantací ledvin, z toho 469 v České republice; ke dni 31.12.2017 bylo na čekací listině pro transplantaci ledviny v České republice zařazeno 562 pacientů (ERA-EDTA Registry, 2019). Průměrný počet transplantací za rok 2017 byl v Evropě 33/1 milion obyvatel, v České republice 47/1 milion obyvatel (ERA-EDTA Registry, 2019).

Z uvedeného vyplývá, že transplantace ledviny, byť neoptimálnější (v České republice relativně dostupná) terapie selhání ledvin, není metodou volby u všech pacientů. Jedním z důvodů je, že jen malé množství pacientů léčených dialýzou je zařazeno na čekací listinu – ze 7710 pacientů v chronickém hemodialyzačním programu a 420 pacientů léčených peritoneální dialýzou bylo v České republice ke dni 31. 12. 2017 na čekací listině pouze 562 pacientů (ÚZIS, 2018).

Většina pacientů, ať už se selháním funkce ledvin v době přípravy k transplantaci, nebo u kterých není transplantace možná, je léčena peritoneální dialýzou nebo trvalou hemodialýzou.

## **2.2 Cévní přístup pro hemodialýzu**

U pacientů s akutním selháním ledvin nebo v terminálním stadiu CKD je nezbytné zabezpečit náhradu funkce ledvin. V terminálním stadiu CKD jsou k dispozici tři modality RRT: peritoneální dialýza, hemodialýza nebo transplantace ledviny. Jak již bylo uvedeno, většina pacientů v terminálním stadiu CKD v době přípravy na transplantaci, nebo pacientů, u nichž není transplantace možná, je léčena hemodialýzou. Pro účely hemodialýzy je nutné vytvořit funkční permanentní cévní přístup, který umožní připojení hemodialyzačního přístroje k pacientovi po dobu dialýzy.

Doporučením pro založení cévního přístupu je stadium CKD 4 (GFR pod 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) a mělo by tak být učiněno 3–6 měsíců před předpokládaným zahájením hemodialýzy (Schmidli et al., 2018). Minimální průtok pro provedení funkční hemodialýzy je 300 ml/min., preferovaný je ale průtok 500 ml/min (Schmidli et al., 2018).

V současné době je možné cévní přístup zabezpečit pomocí tří metod: arterio-venózní fistule (AVF), arterio-venózního graftu (AVG) nebo centrálního venózního katétru (CVK). AVF je definovaná jako autogenní napojení mezi tepnou a žílou a AVG je definován jako cévní přístup s využitím umělé náhrady (graftu) (Schmidli et al., 2018). Primární metodou volby cévního přístupu je založení AVF, jako sekundární možnost je AVG a jako terciální volba je použití



CVK (Schmidli et al., 2018). Nejčastěji je cévní přístup konstruován na horních končetinách.

Metodou první volby cévního přístupu pro hemodialýzu je AVF. Jde o chirurgické spojení přívodné tepny a odvodné žíly s cílem dilatace a zbytnění odvodné žíly (tzv. maturace), tak aby bylo možné AVF kanylovat pro potřebu hemodialýzy. AVF je zlatým standardem cévního přístupu a je preferována před AVG, kdy hlavním důvodem je lepší dlouhodobá průchodnost a menší riziko infekce (Vascular Access Work Group, 2006). Publikované systematické přehledy a metaanalýzy dále prokázaly superioritu AVF ve srovnání s AVG, a to v nižší incidenci pooperačních komplikací a menším počtu chirurgických a endovaskulárních intervencí (Al-Jaishi et al., 2017; Almasri et al., 2016; Murad et al., 2008).

Doporučenými pravidly pro vytvoření AVF je lokalizace co nejdálněji na nedominantní končetině, a pokud toto není možné, je doporučeno vytvoření AVF proximálně (Schmidli et al., 2018). Pro vytvoření AVF na předloktí je doporučený minimální diametr pro tepnu i žílu minimálně 2 mm a pro založení AVF na paži jsou to pro tepnu i žílu 3 mm (Schmidli et al., 2018).

Metodou první volby je radiocefalická AVF na předloktí (anastomóza mezi arteria radialis a vena cephalica v oblasti zápěstí), a pokud není založení možné, nebo došlo k uzávěru AVF, je indikováno založení AVF proximálně (Schmidli et al., 2018). Na paži v oblasti loketní jamky je možné vytvořit 4 typy AVF (tzv. mid-forearm AVF) (Schmidli et al., 2018):

- a) s využitím vena perforans: brachiocefalická AVF s vena perforans (brachio-deep perforating vein AVF) – anastomóza mezi arteria brachialis a vena perforans, resp. radiocefalická AVF s vena perforans (radio-deep perforating vein AVF) – anastomóza mezi arteria radialis a vena perforans;
- b) brachiokubitální AVF (brachio-medial cubital vein AVF) – anastomóza mezi arteria brachialis a vena mediana cubity;
- c) brachiocefalická AVF (brachio-cephalic AVF) – anastomóza mezi arteria brachialis a vena cephalica;

- d) brachiobasilická AVF (brachio-basilic AVF) – anastomóza mezi arteria brachialis a vena basilica, s nutností transpozice vena basilica do podkoží v jedné, nebo ve dvou dobách.

AVF vhodná pro potřeby hemodialýzy je charakterizovaná tzv. pravidlem 6 (rule of 6): AVF musí mít diametr minimálně 6 mm při založení turniketu, hloubka nesmí být více než 6 mm od kůže, musí mít průtok větší než 600 ml/min a měla by být vyšetřena pro nedostatečnou maturaci, pokud uvedená kritéria nesplňuje po 6 týdnech od vytvoření (Vascular Access Work Group, 2006).

AVF na horních končetinách je metodou volby zejména pro nejlepší průchodnost rekonstrukce ve srovnání s AVG nebo CVK a autologní charakter tohoto cévního přístupu. Podle metaanalýzy dat od 12 383 pacientů je primární průchodnost těchto AVF 60 % (95 % CI, 56–64 %; 4111 AVF) v jednom roce a 51 % (95 % CI, 44–58 %; 2694 AVF) ve 2 letech; sekundární průchodnost je 71 % (95 % CI, 64–78 %; 3558 AVF) v jednom roce a 64 % (95 % CI, 56–73 %; 1939 AVF) ve 2 letech (Al-Jaishi et al., 2014). AVF, kde je přírodní tepnou arteria brachialis, vykazují vyšší průtok, což sice umožňuje vyšší průtok při hemodialýze, ale mohou způsobit cévním přístupem indukovanou ischémií (vascular access induced (limb) ischaemia – VAIL) nebo zatížení srdce (van Hoek et al., 2006).

U pacientů, kteří nemají vhodný žilní segment k založení AVF je žilní segment substituován cévní náhradou (graftem) a je vytvořen AVG. Jako cévní náhrada se v současné době využívá (Schmidli et al., 2018):

- a) syntetický materiál: expandovaný polytetrafluorethylen (ePTFE), polyuretan nebo nanograft (electrospun ePTFE graft);
- b) biologický materiál: ovčí kolagen (Omniflow®).

AVG je možné vytvořit jak na předloktí, tak na paži a může mít lineární konfiguraci nebo konfiguraci ve tvaru U (tzv. loop AVG). Nevýhodou AVG je nízká primární průchodnost (40–50 % v jednom roce a 20–30 % ve dvou letech) způsobená trombózou AVG, která je důsledkem progresivní neointimální hyperplazie (Schmidli et al., 2018). K udržení funkčního AVG jsou nutné často opakované intervence (sekundární průchodnost 70–90 % v jednom roce a 50–70 % ve dvou letech) (Schmidli et al., 2018).

U pacientů s uzávěrem centrálního žilního systému nebo tam, kde založení na horních končetinách selhalo, je možné vytvořit cévní přístup mimo horní končetiny, a to buď na trupu (tzv. body wall access procedures), nebo na dolních končetinách (Sidawy et al., 2002). Primární volbou je AVF pomocí transpozice vena saphena magna nebo vena femoralis superficialis na aretria femoralis superficialis, ve druhé linii pak použití umělé cévní náhrady (Schmidli et al., 2018). Další možností vytvoření cévního přístupu při okluzi centrálního žilního systému je použití HeRO (Hemodialysis Reliable Outflow) graft systému, který využívá současně endovaskulární a chirurgický přístup (Al Shakarchi et al., 2015).

U limitované skupiny pacientů je indikována implantace dočasného, nebo permanentního CVK. Permanentní CVK je indikován u pacientů, kde není možné vytvořit AVF, resp. AVG, kde je přítomné srdečné selhání NYHA 3–4, je potvrzená cévním přístupem indukovaná ischemie končetiny nebo je předpokládaná limitovaná délka života (Schmidli et al., 2018). Dočasný CVK je implantován u akutního selhání funkce ledvin nebo za účelem překlenutí doby maturace AVF a při řešení komplikací cévního přístupu; další indikací je terapie infekce peritoneálního katétru u pacientů na peritoneální dialýze a u pacientů plánovaných k transplantaci ledviny od žijícího dárce (Schmidli et al., 2018). Primárním místem implantace CVK je pravá vena jugularis interna, následovaná levou vena jugularis interna; vena femoralis communis a vena subclavia by neměly být používány pro dlouhodobou implantaci CVK z důvodů infekčních komplikací a stenózy centrálního žilního systému (Schmidli et al., 2018). Použití CVK pro hemodialýzu je ve srovnání s AVF a AVG spojeno s výrazně vyšší morbiditou a mortalitou v důsledku infekčních komplikací (Perl et al., 2011).

Cévní přístup může být komplikován stenózou, trombózou, infekcí, neadekvátním (nízkým, nebo vysokým) průtokem, žilní hypertenzí a cévním přístupem indukovanou ischemií končetiny. Jednou z komplikací nativní AVF, které se věnuje tato disertační práce, je aneurysma arterio-venózní fistule (AAVF) – někdy uváděno jako pravé aneurysma AVF (true aneurysm).

## 2.3 Aneurysma AVF

Pravé aneurysma AVF je ve srovnání s výše uvedenými komplikacemi relativně častá a může být klinicky velmi závažná a život ohrožující komplikace. Navzdory uvedenému je této komplikaci v současné literatuře věnována menší pozornost.

### 2.3.1 Definice a klasifikace

Aneurysma AVF má jak heterogenní morfologický projev, tak širokou klinickou prezentaci. Standardní terminologie pro AAVF nebyla donedávna jasně stanovená a nejasnosti v definici se následně promítly v nekoherentnosti publikovaných dat. Nutnost jednotné definice a klasifikace vyplynula jednak z potřeby zlepšit profesionální komunikaci a dokumentaci, ale také z určení adekvátních terapeutických postupů a naplánování intervence. Vytvoření všeobecně akceptované definice a klasifikace by měla standardizovat popis AAVF pro potřeby publikací a tím zlepšit kvalitu publikovaných prací a umožnit další analýzy.

Pravé aneurysma AVF je definováno jako abnormální dilatace cévní stěny sekundárně k onemocnění cévní stěny (Vascular Access Work Group, 2006). Společnost pro cévní chirurgii (The Society for Vascular Surgery) definuje pravé aneurysma jako fokální dilataci všech tří vrstev cévní stěny – tunica intima, media a adventitia (Sidawy et al., 2008). Poslední aktualizace KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) doporučení definují aneurysma jako abnormální dilataci všech 3 vrstev cévní stěny (Lok et al., 2020). Společnost pro cévní přístup (Vascular Access Society) ve svých doporučeních definici AAVF nezmiňuje (Tordoir et al., 2007).

Pokud jde o rozměr lumenu odvodní žíly, který by jasně definoval AAVF (podobně jako je to u definice aneurysmat tepenného systému), současná mezinárodní doporučení tento diametr nedefinují. Byla ale definována doporučená velikost odvodné žíly maturované AVF, a to 6 mm, což odpovídá 3násobnému diametru normální žíly (Lok et al., 2020; Shenoy, 2009; Spivack et al., 2012; Vascular Access Work Group, 2006). Podle systematického přehledu ohledně

AAVF bylo rozmezí diametru AAVF mezi 19.5 až 80 mm, což odpovídá více než 3násobku velikosti maturované odvodné žíly AVF (6mm) doporučené pro funkční hemodialýzu (Balaz, Björck, 2015). Na základě uvedeného byly publikovány 2 definice AAVF vztahující se k diametru odvodné žíly AVF. Valenti, Mistry, Stephenson (2014) definovali AAVF jako dilataci odvodné žíly AVF na více než 18 mm. Balaz, Björck (2015) navrhli definici AAVF jako dilataci všech 3 vrstev cévní stěny a současně diametr odvodné žíly minimálně 18 mm. To odpovídá 3násobnému zvětšení maturované odvodné žíly AVF ( $3 \times 6 \text{ mm} = 18 \text{ mm}$ ). V současnosti je akceptována definice AAVF jako dilatace na 3násobek maturované žíly nebo v absolutních číslech dilatace nad 18 mm (Inston et al., 2017; Lok et al., 2020).

V souvislosti s AAVF je nutno zmínit definici pseudoaneurysmatu (nepravé aneurysma) cévního přístupu. Definice z roku 2006 popisuje pseudoaneurysma jako cévní abnormalitu podobnou aneurysmatu, ale způsobenou externí fibrózní tkání (Vascular Access Work Group, 2006). Společnost pro cévní chirurgii (The Society for Vascular Surgery) definuje pseudoaneurysma jako fokální rozšíření cévní stěny v důsledku neointimální a fibrózní tkáně (Sidawy et al., 2008). Všeobecně akceptovanou definici publikovala skupina expertů na problematiku aneurysmatu cévního přístupu: pseudoaneurysma představuje krevní výron, který je v přímé komunikaci s cévním lumen, je tvořen fibrotickým „vakem“, ale je odděleno od endotelu nebo struktur cévní stěny (Inston et al., 2017). Poslední aktualizace KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) doporučení definuje pseudoaneurysma jako kolekce krve mimo cévu, komunikující s AVF nebo AVG přes defekt ve stěně (Lok et al., 2020). Podobně jako pravé AAVF také pseudoaneurysma cévního přístupu není v doporučeních Společnosti pro cévní přístup (Vascular Access Society) specifikováno (Tordoir et al., 2007). Pseudoaneurysma postihuje nejčastěji AVG, ale v klinické praxi je někdy pozorována i pseudoaneurysma nativní AVF.

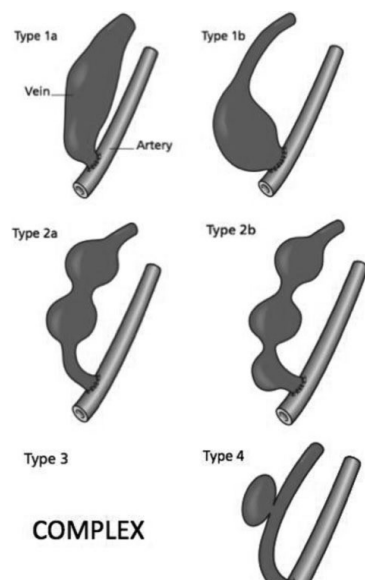
Podobně jako ustálená definice AAVF, tak i jednotná klasifikace AAVF nebyla donedávna navržena. V posledních letech byly publikovány dva klasifikační systémy AAVF. Valenti, Mistry, Stephenson (2014) založili

klasifikaci na základě morfologie AVF v kontextu vlastních klinických zkušeností a Balaz, Björck (2015) na základě literárního přehledu.

První ze zmiňovaných klasifikací (Valenti, Mistry, Stephenson, 2014) rozděluje AAVF na základě tvaru AAVF do 4 kategorií (**Obrázek č. 1**):

- Typ 1: Bez tzv. velbloudího hrbu (without a „camel hump“):
  - 1a: dilatace podél žíly; žíla je rovnoměrně dilatována od anastomózy v průběhu většiny nebo celé délky;
  - 1b: aneurysma obvykle od 5 cm za anastomózou; žíla je dilatovaná proximálně.
- Typ 2: S tzv. velbloudím hrbem (with a „camel hump“):
  - 2a: tzv. klasický velbloudí hrb; minimálně jedna dilatace na odvodné žíle, častěji dvě aneurysmata, normální diametr žíly mezi aneurysma;
  - 2b: kombinace typu 2a a 1b; aneurysma za anastomózou s lokalizovanými dilatacemi.
- Typ 3: Tzv. komplexní typ; kategorie, která nemá typickou konfiguraci shodnou s popisem typu 1 a 2.
- Typ 4: Pseudoaneurysma (nepravé aneurysma); klinicky se jeví jako aneurysma, ultrazvukovým vyšetřením je potvrzeno pseudoaneurysma.

**Obrázek č. 1** Klasifikační systém aneurysmatu AVF (Valenti, Mistry, Stephenson, 2014)

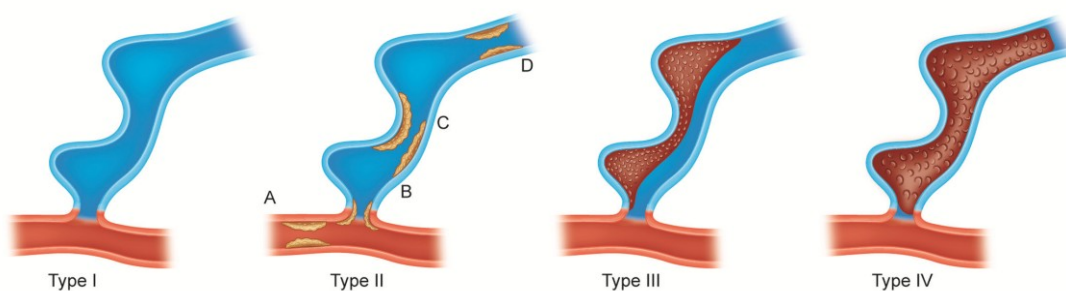


Uvedená klasifikace hodnotí morfologii a tím je možné kategorii AAVF stanovit již při fyzikálním vyšetření bez nutnosti dalších zobrazovacích vyšetření; nepodává ale informaci o přítomnosti patologie v odvodné žíle. Přínosem klasifikace je, že dává doporučení pro další sledování AVF – typ 1a by měl být monitorován pro riziko vyššího průtoku a typ 2 pro signifikantně vyšší riziko ruptury. Další validace této klasifikace ale zatím publikována nebyla.

Na rozdíl od první klasifikace (podkladem je morfologie aneurysmatu), Balaz, Björck (2015) založili klasifikaci na prezentaci stenózy nebo trombózy při ultrazvukovém, resp. fistulografickém vyšetření. Autoři dělí aneurysma do 4 skupin (**Obrázek č. 2**):

- Typ I – bez známek trombózy nebo stenózy.
- Typ II – signifikantní ( $\geq 50\%$ ) stenóza přívodné artérie (A), v místě anastomózy (B), v odvodné žíle – tzv. kanylačním segmentu (C), nebo v centrálním žilním systému (D).
- Typ III – parciální trombóza s minimálně 50 % uzavěrem lumen.
- Typ IV – kompletní trombóza.

**Obrázek č. 2** Klasifikační systém aneurysmatu AVF (Balaz, Björck, 2015)



Zmíněná klasifikace sice nepopisuje morfologii AAVF, ale popisuje přítomnost stenózy nebo trombózy, což je důležité pro další terapeutický postup.

Oba klasifikační systémy jsou v klinické praxi důležité a jejich kombinace podává komplexní informaci o AAVF. Pro detailní popis AAVF je vhodná kombinace obou klasifikačních systémů, doplněná o další parametry podle platné nomenklatury: a) diametr aneurysma, b) typ cévního přístupu – AVF nebo AVG, c) typ aneurysmaticky změněné žíly, d) počet aneurysmat (Sidawy et al., 2002).

### 2.3.2 Prevalence a patofyziologie

Výskyt AAVF v populaci dialyzovaných pacientů podle dostupných publikací široce varíruje od 7 % do 43 % (Valenti, Mistry, Stephenson, 2014; Mennes et al., 1978). Důvodem této variability je nekoherentnost v definici AAVF v jednotlivých publikacích a také započítání pseudoaneurysmat do celkového výskytu AAVF. Je ale prokázáno, že výskyt AAVF je častější u pacientů, u kterých je AVF aktivně používána k hemodialýze, na rozdíl od pacientů, u nichž AVF ještě nebyla použita (Wetzels et al., 2007).

Patofyziologie vzniku AAVF nebyla doposud zcela zřetelně objasněná. Mezi hlavní předpokládané faktory vzniku AAVF patří excesivní remodelace žilní stěny po založení AVF, stenóza centrálního žilního systému a změny v žilní stěně způsobené opakovanou kanylací (Inston et al., 2017).

V době po chirurgickém založení AVF dochází v odvodné žíle ke geometrickým a hemodynamickým změnám. Průtok v AVF eskaluje v důsledku rozdílu tlaku mezi tepenným a žilním systémem (Georgakarakos et al., 2012). Jako důsledek vyššího tlaku v arteriálním systému, dochází k dilataci odvodné žíly jak laterálně, tak distálně (Han et al., 1998). Rezistence odvodné žíly a kapacita žilní stěny k distenzi, umožňuje v odvodné (arterializované) žíle vyšší průtok při redukci tlakových gradientů (Zócalo et al., 2006).

Nejvíce akceptovaným mechanismem vzniku maturace a dilatace odvodné žíly AVF je efekt smykového napětí na cévní stěnu (wall shear stress – WSS), který rapidně stoupá po založení AVF a způsobuje reaktivní změny v cévní stěně. Vzestup WSS aktivuje přes endotelové buňky enzymy, zejména matrix metalloproteáz, které spouštějí změny v cévní stěně a vedou k dilataci a remodelaci žilní stěny (Dixon, 2006; Serra, 2015). Postupná dilatace žilní stěny vede k poklesu WSS (2násobná dilatace vede k 10násobnému poklesu WSS) a tím k omezení další dilatace. WSS ale není konstantní a průtok v AVF se v čase mění; vznik turbulentního proudění a prostorové gradienty můžou v čase stimulovat cévní stěnu a způsobit další remodelaci (Cunnane, Cunnane, Walsh, 2017).

Dalším etiologickým faktorem může být stenóza v centrálním žilním systému, která způsobuje zvýšený tlak v odvodné žíle AVF a tím formování aneurysmatické dilatace. Stenózy centrálního žilního systému jsou typické



u pacientů, u nichž byl dlouhodobě implantován centrální žilní katétr. Výskyt stenózy centrálního žilního systému v literatuře varíruje mezi 13 % až 100 % (Berard et al., 2010; Patel et al., 2015; Rajput et al., 2013; Shemes et al., 2011; Vo et al., 2015). Důvodem tak široké variability této patologie je fakt, že zobrazení centrálního žilního systému (ultrazvukové nebo fistulografické vyšetření) se neprovádí rutinně a tyto stenózy jsou často opomíjeny. Podle systematického přehledu a metaanalýzy terapeutického řešení nativní AAVF byla stenóza centrálního žilního systému potvrzená u 21 % pacientů (Balaz et al., 2019).

Na vzniku aneurysmatu se dále může podílet opakovaná kanylace odvodné žíly při hemodialýze. Opakované napichování AVF může vést k lokálnímu poškození tkání, traumatu, zánětu a infekci, co sekundárně vede k poškození žilní stěny a následně vzniku aneurysma (Hsiao et al., 2010). Předpokládá se, že aneurysma je výsledkem opakovaných kanylací AVF, která vedou ke vzniku mnohočetných drobných fibrózních jizev v cévní stěně, která následně expanduje v důsledku ztráty elasticity. I když tento faktor pravděpodobně přispívá ke vzniku aneurysmatu, je známo, že aneurysma může postihovat i části AVF, které nejsou kanylovány, a navíc aneurysma může vznikat i u pacientů s AVF v predialýze (Inston et al., 2017).

I když byly publikovány další patofyziologické faktory jako porucha pojivových tkání, Alportův syndrom, polycystická nemoc ledvin a gravidita, jasný patofyziologický mechanismus zůstává neznámý. Jde pravděpodobně o kombinaci hemodynamických odpovědí, s existující nebo geneticky predeterminovanou abnormalitou cévní stěny, která vyústí k excesivní dilataci, nebo bez ní. To může být zhoršeno vzestupem intra-luminálního tlaku v důsledku stenózy na výtokovém traktu (Inston et al., 2017).

### **2.3.3 Diagnostika a klinický obraz**

Základním vyšetřením pacienta s AAVF je důkladné fyzikální vyšetření. Pro další terapeutický postup je důležité stanovit typ AVF, morfologii AAVF (tvar a počet aneurysmat), rozsah postižení, přítomnost šelestu nad AVF a kvalitu kožního krytu, případně jeho změny (známky zánětu, ztenčení kožního krytu, přítomnost kalcifikací, kožné defekty).

Ultrazvukové vyšetření je neinvazivní a nektrastní vyšetření a je zlatým standardem diagnostiky AVF. Vyšetření v transverzálním a longitudinálním modu poskytuje informace o diametru přívodné tepny, šíři anastomózy, diametru lumen odvodné žíly, přítomnosti stenózy, trombózy a kalcifikací. Nezbytným vyšetřením je kalkulace průtoku v AVF na přívodné tepně (nejčastěji na arteria brachialis) a vyloučení stenózy v centrálním žilním systému.

Radiologické vyšetření by mělo být indikováno v případě suspekce na proximální nebo distální stenózu. Diagnostická venografie (fistulografie – FSG) je již obsoletní metoda, venografie by měla být rezervovaná pro případ, kdy je intervence jasně indikovaná nebo očekávaná, nebo v případě, že výsledek ultrazvukového vyšetření není jednoznačný jako např. při vyšetření centrálního žilního systému. Vzhledem k vysoké incidenci stenózy centrálního žilního systému by měla být venografie provedená u neemergentních pacientů, u nichž je plánována chirurgická intervence (Inston et al., 2017).

Z neinvazivních metod lze u některých pacientů využít počítačovou tomografii (CT) a magnetickou rezonanci (MR), které mají vysokou sensitivitu a specifitu při detekci stenóz.

Klinický obraz velké části AAVF je charakterizován jako prostá asymptomatická dilatace odvodné žíly, která není doprovázená subjektivním diskomfortem pacienta, zabezpečuje bezproblémovou hemodialýzu a nevyžaduje žádnou intervenci – jde o tzv. asymptomatické AAVF. Přesto u některých pacientů silně dominuje obava z ruptury a také nevzhledné estetické hledisko. U tzv. symptomatických AAVF se k samotné aneurysmatické dilataci připojuje další klinická prezentace: bolest, porucha kožního krytu s rizikem ruptury, prolongované krvácení po hemodialýze, nízký průtok neposkytující adekvátní hemodialýzu nebo vysoký průtok v AVF s rizikem vysoko-průtokového zatížení srdce nebo vznikem cévním přístupem indukované ischémie (vascular access induced (limb) ischaemia – VAIL). Asymptomatické AAVF je tedy vždy charakterizováno aneurysmatickou dilatací nad 18 mm, a pokud jsou přítomné další klinické symptomy, jedná se o symptomatické AAVF. Podle typu klinické prezentace rozdělujeme pacienty se symptomatickým AAVF do 4 skupin.

### **Skupina A – diskomfort pacienta**

K subjektivním potížím pacienta patří bolest či jiná forma diskomfortu (pálení, řezání, tlak atd.) v oblasti AAVF a velmi často také estetické hledisko. Bolest v oblasti AVF je relativně vzácným symptomem, který může být způsobený kompresí aneurysmatu na periferní nervy. V diferenciální diagnostice je potřebné vyloučit konkomitantní uremickou nebo diabetickou polyneuropatii, které mají vysokou incidenci v populaci dialyzovaných pacientů (Bolton, 1980).

### **Skupina B – riziko krvácení z AVF**

Krvácení z AVF je závažná a potenciálně fatální komplikace AAVF. Incidence krvácení není známa, ale může prezentovat signifikantní příčinu úmrtí v dialyzované populaci (Inston et al., 2017). Jednou z forem krvácení z AAVF je krvácení po odstranění dialyzačních jehel, zejména pokud je přítomna stenóza ve výtokovém traktu a/nebo vysoký průtok v AVF. Další formou je spontánní krvácení při porušení kožního krytu nebo traumatu. Prediktorem ruptury je bolest, rychle se zvětšující aneurysma, ztenčení nebo nekróza kůže nad aneurysmatem, strup po kanylaci, ulcerace a známky zánětu (Inston et al., 2017).

### **Skupina C – nízký průtok v AVF**

Průtok cévním přístupem pro potřeby suficientní hemodialýzy by měl být minimálně 300 ml/min, preferenčně ale 500 ml/min (Schmidli et al., 2018). Nízký průtok v AVF může způsobit malfunkci AVF a znemožnit adekvátní hemodialýzu.

Mezi příčiny nedostatečného průtoku patří snížení přítoku do AVF (inflow) nebo snížení výtoku z AVF (outflow), což může být způsobeno stenózou: přívodné tepny, v místě anastomózy, mezi aneurysmaty na odvodné žíle nebo v centrálním žilním systému. Stenóza je nejčastěji definována jako redukce cévního diametru na více než 50 % při fistulografickém nebo ultrazvukovém vyšetření (Vascular Access Work Group, 2006).

### **Skupina D – vysoký průtok v AVF**

Přesně stanovená a všeobecně akceptovaná definice vysokého průtoku v AVF nebyla stanovená (Lok et al., 2020). Za „ještě normální hodnoty“ průtoku

cévním přístupem je považováno 600–1500 ml/min (Malik et al., 2015). Horní limit průtoku ve většině cévních přístupů je 2500 ml/min a překročení této hranice může být u některých pacientů symptomatické (Padberg, Calligaro, Sidawy, 2008). Vysoký průtok v AVF může způsobovat jak nedostatečné prokrvení periferních tkání na končetině, kde je AVF založený – cévním přístupem indukovaná ischemie (vascular access induced (limb) ischaemia – VAIL) (Lazarides et al., 2003), tak může způsobit systémové dopady: hyperkinetické selhání srdce (high-output cardiac failure – HOCF) nebo dekompenzaci chronického (klasického městnavého) srdečního selhání (congestive heart failure – CHF) (Malik et al., 2009; Stern, Klemmer, 2011).

### ***Cévním přístupem indukovaná ischemie (VAIL)***

VAIL je definovaná jako malfunkční prokrvení končetiny po založení cévního přístupu. Tato definice je vhodnější než dříve užívaný termín „steal syndrom“, který odpovídá fyziologickému fenoménu (ačkoli retrográdního) získávání krevního toku směrem k cévnímu přístupu (Schmidli et al., 2018).

VAIL je závažnou komplikací, která může pacienta ohrozit amputací končetiny. Výskyt VAIL u hemodialyzovaných pacientů je do 8 %; je častější u starší populace a u pacientů s cévním postižením jako diabetes mellitus nebo ateroskleróza; vysoko-průtoková AVF může indukovat steal fenomén zejména u proximálně založených AVF (Lazarides et al., 2003).

VAIL nemusí být vždy doprovázen aneurysmatickou dilatací AVF, může se klinicky projevit i při normální morfologii AVF, a je tak samostatnou nosologickou jednotkou. Bez ohledu na přítomnost aneurysmatické dilatace AVF může být příčinou VAIL stenóza na přívodné tepně před anastomózou (arterial inflow lesions) a/nebo stenóza na tepenném systému distálně od anastomózy (arterial outflow disease). V kontextu průtoku může vzniknout VAIL jak při adekvátním průtoku (při postižení tepen pod anastomózou), ale také při vysokém průtoku v AVF (a to i při normálním nálezů na tepenném systému), nebo při kombinaci obou uvedených stavů (postižení tepen a vysoký průtok v AVF). Ve většině případů VAIL jde o postižení tepen distálně od anastomózy při normálním, nebo téměř normálním průtoku v AVF (Tordoir, Dammers, van der

Sande, 2004). Klinická manifestace klasifikace VAII zahrnuje 4 stupně (Tordoir, Dammers, van der Sande, 2004):

- Stupeň 1: mírný chlad, necitlivost a bledost končetiny;
- Stupeň 2: ztráta citlivosti, bolest končetiny při hemodialýze nebo námaze;
- Stupeň 3: klidová bolest končetiny;
- Stupeň 4: tkáňové defekty distální části končetiny.

### ***Systémové dopady vysokého průtoku v AVF (HOCF, CHF)***

Klinickým důsledkem založení cévního zkratu na srdce může být hyperkinetické srdeční selhání (HOCF) nebo dekompenzace chronického (klasického městnavého) srdečního selhání (CHF); první typ srdečního selhání je poměrně vzácný, kdežto dekompenzace chronického srdečního selhání je mnohem častější, a to zejména u proximálních zkratů (Kudlicka, Malik, 2011).

HOCF je definováno jako kombinace zvýšeného srdečního výdeje (cardiac output – CO) více než 8 l/min nebo srdečního indexu (cardiac index – CI) více než 3.9 l/min/m<sup>2</sup>, a to s přítomností známek systémové nebo plicní kongesce (Wasse, Singapuri, 2012). Podobně jako VAII nemusí ani tato komplikace být vždy spojená s morfologií aneurysmatické dilatace AVF a může se vyskytovat i bez aneurysmatu AVF.

Extrémně zvýšený průtok v cévním přístupu může vést k významné elevaci CI, remodelaci srdce způsobené zvýšeným overload a klinickým známkám srdečního selhání (Raza et al., 2015; Singh et al., 2014). Průtok v AVF (Qa) je signifikantně přímo úměrný k CO a CI, nepřímo úměrný periferní cévní rezistenci (peripheral vascular resistance – PVR) (Wijnen et al., 2005). Pro potřeby vyjádření vztahu mezi průtokem cévním zkratem a srdeční funkcí pro populaci dlouhodobě hemodialyzovaných pacientů byl publikován koncept poměru průtoku cévním zkratem (Qa) a srdečního výdeje (CO) – ratio Qa/CO (cardiopulmonary recirculation – CPR) (Pandeya, Lindsay, 1999).

I když je známo, že srdeční selhání a/nebo plicní hypertenze vedou k signifikantně nižšímu přežívání u dialyzovaných pacientů, doposud nebyla potvrzená jasná asociace mezi zvýšeným průtokem v cévním zkratu a zvýšenou

mortalitou; mnoho pacientů toleruje průtok cévním zkratem 2–3 l/min bez symptomů, ale otázkou je, po jak dlouhou dobu (Malik et al., 2015). Negativní efekt vysokého průtoku cévním zkratem na srdeční funkci se může projevit, když je Qa více než 3 l/min nebo když je Qa/CO nad 30 % (MacRae et al., 2004).

Přesná hranice, kdy může vysoký průtok v cévním zkratu negativně působit na srdeční funkci, je vysoce individuální a nelze ji paušalizovat, proto také jasně stanovená hranice v mezinárodních doporučeních chybí. Je ale doporučeno pravidelné sledování průtoku v AVF, echokardiografických a klinických známek kongestivního srdečního selhání u pacientů s Qa nad 1500 ml/min (Malik et al., 2015; Schmidli et al., 2018).

#### **2.3.4 Indikace k terapii**

Jasně definovaná indikační kritéria k terapii AAVF žádné z dostupných mezinárodních doporučení neobsahují. Asymptomatické aneurysma AVF je indikováno ke konzervativní terapii a je doporučeno nekanylovat aneurysmatické úseky AVF (Lok et al. 2020; Schmidli et al., 2018; Vascular Access Work Group, 2006).

Podle dostupných mezinárodních doporučení by obecně měla být léčba AAVF zvažována v případě symptomatické AAVF: riziko krvácení; vysoko-průtokové aneurysma s rizikem vzniku selhání srdce nebo vznikem VAI; aneurysma s nízkým průtokem při stenóze přívodné artérie, se stenózou mezi aneurysmatem, nebo se stenózou na výtokovém traktu (Lok et al., 2020; Padberg, Calligaro, Sidawy, 2008; Schmidli et al., 2018; Vascular Access Work Group, 2006). Avšak přesnější indikace, zejména kdy a jakou léčebnou modalitou AAVF intervenovat, nejsou v mezinárodních doporučeních jasně stanovené (Lok et al., 2020; Sidawy et al., 2008; Schmidli et al., 2018; Vascular Access Work Group, 2006; Tordoir et al., 2007).

V předoperačním rozhodování hraje důležitou roli ultrazvukové a echokardiografické vyšetření (včetně kalkulace CO a CI), které by mělo být provedeno u všech pacientů s vysoko-průtokovou AVF. Zatímco u některých aneurysmat tepenného systému je diametr tepny indikačním kritériem k výkonu (např. aneurysma břišní aorty), diametr AAVF jako izolovaný parametr není

indikací k terapii, ale hlavním faktorem k léčbě AAVF je její klinická prezentace (Balaz, Björck, 2015).

Na základě naší přehledové publikace k předkládané práci jsme identifikovali 4 skupiny pacientů indikovaných k terapii AAVF (Rokosny, O'Neill, Balaz, 2018) (**Obrazová a grafická příloha č. 1**):

### **Skupina A – diskomfort pacienta**

Bolest v oblasti AAVF je poměrně vzácná a před případnou intervencí je nutné vyloučit jiné příčiny bolesti (uremickou nebo diabetickou polyneuropatii) (Bolton, 1980). Pokud je bolest přítomná, u většiny pacientů existuje další indikační kritérium k terapii (riziko krvácení, stenóza neřešitelná endovaskulárním výkonem atd.). Další subjektivní potíže v oblasti AAVF zařazované do kategorie diskomfort pacienta (pálení, řezání, tlak atd.) jsou jako izolovaný indikační parametr vzácné a podobně jako u bolesti jsou většinou doprovodným symptomem při jiné indikační kategorii popisované dále.

Indikace k výkonu z čistě kosmetického hlediska zůstává kontroverzní a musí být přísně individuálně posuzována (mladý pacient, ženské pohlaví, možnost založení jiné AVF atd.). Pacient musí být podrobně edukován ohledně všech pooperačních komplikací, zejména o riziku možného uzavěru AVF v pooperačním období. V případě, že výkon zachová funkční AVF bez nutnosti dočasného centrálního žilního katétru a zlepší kvalitu života, pak může být indikace k intervenci velmi přísně zvážena, i když tato indikace zůstává kontroverzní (Inston et al., 2017). Všeobecně platí, že kosmetické hledisko u jinak asymptomatické AAVF není indikací k terapii (Balaz, Björck, 2015).

### **Skupina B – riziko krvácení z AVF**

Jasnou indikací k terapii je aktivní krvácení nebo přítomnost predispozičních faktorů krvácení: ztenčení kůže nebo kožní eroze v oblasti aneurysmatu se známkami zánětu, nebo bez nich, rychle se zvětšující aneurysma, arteriální hypertenze, intraluminální hypertenze, antikoagulační léčba, otok ipsilaterální končetiny a prolongované krvácení po hemodialýze (Balaz, Björck, 2015).

V případě akutního krvácení s přítomností hemoragického šoku je indikovaná bezodkladně ligace AVF a po stabilizaci stavu ve druhé době vytvoření nového cévního přístupu (Balaz, Björck, 2015).

#### **Skupina C – nízký průtok v AVF**

U pacientů s nízkým průtokem v AVF je primárně indikovaná endovaskulární terapie – perkutánní transluminální angioplastika (PTA). Indikace k PTA jsou:  $Q_a$  pod 600 ml/min pro AVG a  $Q_a$  pod 400–500 ml/min pro AVF (Vascular Access Work Group, 2006). Pokud je nízký průtok doprovázený aneurysmatem AVF typu II dle Balaz-Björck klasifikace s rizikem krvácení, je doporučeno chirurgické řešení, i když může být jako alternativa zvážena endovaskulární implantace stentgraftu. U aneurysmatu typu III dle Balaz-Björck klasifikace s nízkým průtokem a současně rizikem krvácení je indikováno chirurgické řešení – resekce aneurysmatu s náhradou žilním nebo protetickým konduitem nebo aneurysmorafie (Balaz, Björck, 2015).

#### **Skupina D – vysoký průtok v AVF**

Jak již bylo zmíněno, v současnosti neexistuje přesně stanovená hranice, kdy je AVF vysoko-průtoková; jde o aktuální průtok v AVF vztažený k aktuálnímu stavu pacienta, což je vysoce individuální. Indikace k léčbě jsou poměrně jasné v případě rozvinutých symptomů VAII nebo HOCF/CHF, ale méně jasné v počátečních stádiích těchto stavů a při hraničně zvýšeném průtoku v AVF. Obě komplikace (VAII nebo HOCF/CHF) mohou být řešeny ligací AVF. Jde o efektivní a relativně jednoduchou metodu, ale na rozdíl od rekonstrukčních chirurgických metod, dochází ke ztrátě AVF a je nutné vytvoření nového cévního přístupu.

#### ***Cévním přístupem indukovaná ischemie (VAII)***

Při projevech 2.–3. stupně VAII je nutné vyšetření příčiny ischemie a následně dle výsledků je nutné zvážit adekvátní terapii: pokud je příčinou VAII stenóza přívodné tepny, je indikována k PTA, v případě vysoko-průtokové AVF je indikována chirurgická léčba spočívající ve snížení průtoku v odvodné části AVF a tím zlepšení periferní perfuze (Schmidli et al., 2018).



Klinické známky 4. stupně VAI (defekty na končetině, kde je cévní přístup založený) jsou jasně indikovány k bezodkladné terapii a v případě ohrožení končetiny je jedinou terapií ligace cévního přístupu (Schmidli et al., 2018).

### ***Systémové dopady vysokého průtoku v AVF (HOCF, CHF)***

Systémové komplikace vysoko-průtokové AVF (hyperkinetické selhání srdce – HOCF nebo dekompenzace chronického srdečního selhání – CHF) mohou být řešeny snížením průtoku v AVF nebo uzávěrem AVF. Několik studií prokázalo, že uzávěr AVF vede ke snížení diametru a hmotnosti levé komory srdce (Aitken et al., 2015; Unger et al., 2004; van Duijnhoven, 2001). Efekt remodelace srdce po snížení průtoku v AVF ale zůstává nejasný a objasnění této problematiky bylo jedním z cílů této práce.

Pacienti s progresí symptomů nebo objektivními známkami srdečního selhání by měli být indikováni k chirurgické intervenci (Schmidli et al., 2018).

U většiny pacientů není redukce průtoku nebo uzávěr AVF nutný; intervence je indikovaná u pacientů, kteří vyvinuli závažnou remodelaci srdce nebo srdečné selhání. Dilatace levé komory a/nebo pokles ejekční frakce levé komory je často indikačním kritériem k redukci průtoku v AVF (Malik et al., 2015). Pokud jde o preemptivní intervenci, v současnosti neexistují doporučení pro léčbu pacientů s vysoko-průtokovou AVF. Na našem pracovišti indikujeme k redukci průtoku pacienty, kteří mají  $Q_a > 2.5$  l/min a současně jsou ve stadiu C (srdečné selhání aktuální, nebo v minulosti) nebo stadiu D (pacienti v konečném refrakterním srdečním selhání v konečném stadiu) klasifikované podle American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (Hunt et al., 2005). U asymptomatických pacientů doporučujeme preventivní léčbu vysoko-průtokové AVF, pokud je  $Q_a > 3.0$  l/min a  $Q_a/CO \geq 30\%$  a/nebo  $CI > 3.9$  l/min/m<sup>2</sup>. Pacienti s normálním CO, bez známek dilatace levé srdeční komory a bez symptomů srdečního selhání nejsou na našem pracovišti indikováni k terapii (**Obrazová a grafická příloha č. 1**).

### 2.3.5 Terapeutické možnosti

První případ chirurgické terapie aneurysmatu cévního přístupu publikovali Hashmonai et al. v roce 1973 (Hashmonai et al., 1973), kdy byla provedená ligace a resekce aneurysmatu cévního přístupu. Navzdory dlouhému časovému odstupu od této práce existuje v současné době relativně málo publikací zabývajících se léčbou AAVF (Schmidli et al., 2018). Většina publikací je provedená na malé skupině pacientů a mají retrospektivní charakter (**Obrazová a grafická příloha č. 2**). Bylo publikováno několik technik terapie AAVF, které rozdělujeme do následujících kategorií: resekce aneurysmatu a substituce náhradou (konduitem), remodelační techniky, endovaskulární techniky – implantace stentgraftu a ligace AVF. Komparativní prospektivní nebo prospektivní randomizovaná studie, která by srovnala výsledky jednotlivých technik, však doposud nebyla publikována. Proto také v současných mezinárodních doporučeních chybí jasné stanovisko ohledně techniky léčby.

#### Resekční a substituční techniky

Aneurysma AVF menšího rozsahu v anastomóze nebo těsně za ní je možné řešit resekci aneurysmatu a vytvořením nové anastomózy proximálně. Výhodou této léčby je zachování nepostiženého úseku odvodné žíly pro okamžitou kanylaci pro potřebu hemodialýzy a není nutné zavedení CVK. Limitací této metody je, že je vhodná jen u aneurysmatu malého rozsahu s lokalizací těsně za anastomózou a u větších (zejména více početných) aneurysmat není její použití technicky možné.

V případě postižení většího segmentu odvodné žíly AVF je možné použít resekci aneurysmatu a následně tento resekovaný úsek substituuat autovenózním nebo protetickým konduitem. Primární průchodnost AVF po resekci aneurysmatu a substituci konduitem byla publikována v rozmezí 46.7– 100 % ve 12 měsících (Cingoz et al., 2014; Georgiadis et al., 2008; Pasklinsky et al., 2011). Největší soubor pacientů léčených touto technikou publikoval Georgidas et al. a zahrnoval 44 pacientů jak s aneurysmatem, tak pseudoaneurysmatem cévního zkratu (26 AVF a 18 AVG). Většina pacientů podstoupila resekci a náhradu protetickým konduitem s primární průchodností 82 % v 6 měsících a 57 % ve 12 měsících

(Georgiadis et al., 2008). Pasklinsky et al. publikovali výsledky 10 pacientů s AAVF, kdy resekované aneurysma bylo nahrazeno pomocí vena saphena magna u 7 pacientů a protetickým konduitem u 3 pacientů, s primární průchodností 46.7 % ve 12 měsících (Pasklinsky et al., 2011). Cingoz et al. publikovali 100% průchodnost ve sledování 3 let u skupiny 28 pacientů, kteří podstoupili resekci AAVF a náhradu protetickým konduitem (Cingoz et al., 2014). Další možností je resekce AAVF a náhrada konduitem z tubularizované extracelulární matrix – DuBose et al. prezentovali 18 pacientů, ale jen 5 pacientů bylo sledováno v průměru 6.9 měsíců a byly zaznamenány 2 trombózy (DuBose et al., 2016). Belli et al. použili několik technik řešení AAVF u 31 pacientů – excizi aneurysmatu, resp. pseudoaneurysmatu a primární suturu (n = 14), interpozici grafterem (n = 12) a ligaci (n = 5), s průchodností 44 % ve 24 měsících (Belli et al., 2014). Výhodou výše uvedených technik je možnost řešit všechny typy aneurysmat včetně těch, která jsou komplikovaná přítomností stenózy nebo trombózy. Podmínkou pro provedení této techniky je ale kvalitní proximální a distální část odvodné žíly (bez stenózy a trombózy), která umožní anastomózu konduitu koncem ke konci nebo koncem ke straně. Pokud jde o typ konduitu, protetický konduit má výhodu včasnější kanylace, ale nevýhodu ve zvýšeném riziku trombózy a infekce, ve srovnání s autovenózním grafterem.

### **Remodelační techniky**

Remodelační techniky jsou v literatuře definované heterogenně. Jde o úpravu části aneurysmatu s cílem zmenšení diametru, přičemž v kontaktu s krevním tokem zůstává původní struktura cévní stěny – jde tedy o zachování nativního charakteru AVF.

První z remodelačních metod je aneurysmorafie (uváděná také jako parciální aneurysmorafie nebo aneurysmektomie) – jde o parciální horizontální resekci části aneurysmatického vaku na požadovaný průměr.

Aneurysmorafie byla poprvé popsána Matasem již v roce 1903 v léčbě aneurysma aorty a jiných aneurysmat (Matas, 1903). V dnešní době je k provedení aneurysmorafie používána částečná resekce následovaná prostou suturou nebo je aneurysmorafie provedená pomocí stapleru.

Výsledky aneurysmorafie byly publikovány s velkou heterogenitou jak v průchodnosti, tak v období sledování. Almeshmi and Wang publikovali výsledky léčby parciální aneurysmorafií u 36 pacientů s primární průchodností 56 % v 6 měsících při průměrném sledování  $7.1 \pm 4.8$  měsíce (Almeshmi, Wang, 2012). Woo et al. publikovali výsledky 19 pacientů s mediánem sledování 23 měsíců (IQR 22 měsíců) a mediánem primární průchodnosti 14 měsíců (IQR 24 ve 12 měsících) (Woo et al., 2010). Patel et al. léčili 48 pacientů se sledováním do 1 roku, kdy nezaznamenali trombózu AVF a angioplastika byla provedená u 13 (27 %) pacientů (Patel et al., 2015). Hossny publikoval ve skupině 14 pacientů (s průměrným sledováním  $30.4 \pm 14.4$  měsíců) kumulativní průchodnost 85.7 % ve 12 měsících a 64.3 % ve 24 měsících (Hossny, 2014). Sigala et al. provedli 31 autologních rekonstrukcí – 5 resekcí se spojením konce ke konci a 26 aneurysmorafií – s primární průchodností 81 % a sekundární průchodností 90 % ve sledování 24 měsíců (Sigala et al., 2014).

Použití stapleru pro resekci vaku při aneurysmorafii poprvé publikovali Hakim et al. v roce 1997, ale výsledky sledování a průchodnosti nebyly prezentované (Hakim et al., 1997). V další práci byla použitá technika staplerové resekce 28 aneurysmat u 12 pacientů, s průměrným sledováním 29 měsíců, kdy byla rekonstrukce průchodná u 7 pacientů (Pierce, Thomas, Fenton, 2007). Piccolo et al. použili k aneurysmorafii torakoabdominální stapler u 10 pacientů s reportovanou primární 80 % a primární asistovanou 90 % průchodností ve sledování 6 měsíců (Piccolo et al., 2015). Skupinu 40 pacientů léčených aneurysmorafií pomocí stapleru publikovali Vo et al. s mediánem sledování 20 měsíců, kdy asistovaná primární průchodnost byla 88 %, 84 %, a 69 % v období 1, 2 a 3 let (Vo et al., 2015).

Další technikou je aneurysmorafie se zevní podporou, kdy je zevní část upravené žíly po aneurysmorafii zesílená externí podporou – zevní pórovanou protézou (exoprotézou) nebo metalickým materiálem.

Náš tým v roce 2007 zavedl poprvé do klinické praxe techniku aneurysmorafie s exoprotézou a technika byla poprvé mezinárodně publikovaná v roce 2008 (Balaz et al., 2008). Podstatou popsané techniky je provedení aneurysmorafie a následně zesílení zevní stěny implantací exoprotézy. Detaily

techniky budou popsány v metodice první části této práce. Důvodem implantace zevní podpory byly závěry experimentálních publikací, které prokázaly, že externí podpora snižuje smykové napětí cévní stěny, čím snižuje turbulentní krevní tok, poškození endotelu a tvorbu nástěnných trombů (Barra et al., 1986; Meguro et al., 2000). V klinické praxi byl prokázán pozitivní vliv exoprotézy v cévní chirurgii, kde její implantace umožnila využití suboptimálních varikózně změněných štěpů jako vhodný materiál pro periferní cévní rekonstrukce (Arvela et al., 2009). Berard et al. použili aneurysmorafii s exoprotézou v terapii 33 pacientů a publikovali primární průchodnost 93 % ve 12 měsících (Berard et al., 2010). Ověření a vylepšení této techniky na souboru našich pacientů bylo jedním z cílů této práce v období 2007–2012.

Zajímavou remodelační techniku popsali Grauahan, Zurbrügg, Hetzer, kde u jednoho pacienta byla žilní stěna po aneurysmorafii AAVF zesílená pomocí flexibilní metalické podpory, další data ale nebyla publikovaná (Grauahan, Zurbrügg, Hetzer, 2001).

Poslední z remodelačních technik je plikace, kdy zůstává stěna aneurysmatu bez resekce, ale aneurysma je zevním stehem v horizontální rovině zmenšeno na požadovanou velikost. Powell et al. publikovali výsledky plikace u 35 pacientů s primární průchodností 88 % v krátkodobém sledování 30 dnů (Powell et al., 2015).

### **Endovaskulární techniky**

Rychlý rozvoj endovaskulárních technik v terapii cévních onemocnění se projevil i v terapii aneurysmatu/pseudoaneurysmatu cévního přístupu, a to technikou implantace stentgraftu (stent potažený tkaninou). První použití stentgraftu v terapii pseudoaneurysmatu AVG bylo publikováno v roce 1998 u 3 pacientů (Hausegger, 1998) a první úspěšný případ léčby aneurysmatu AVF implantací stentgraftu byl publikován v roce 2002 (Allaria et al., 2002). Následně bylo publikováno několik prací s využitím této techniky v léčbě zejména pseudoaneurysmat AVG a v menší části v terapii aneurysmat AVF (Barshes et al., 2008; Moszkowicz et al., 2007; Najibi et al., 2002; Pandolfi et al., 2009; Shemes et al., 2011).

Shemesh et al. použili implantaci stentgraftu v terapii pseudoaneurysmatu u 9 AVG a aneurysmatu u 11 AVF s funkční průchodností 87 % ve 12 měsících (medián sledování 15 měsíců (6.3–55.5)) (Shemes et al., 2011). Hlavní výhodou této techniky je, že může být provedená v ambulantním režimu a po výkonu umožňuje okamžité používání cévního zkratu pro potřeby hemodialýzy (Barshes et al., 2008; Moszkowicz et al., 2007; Najibi et al., 2002; Pandolfi et al., 2009). Limitace použití této techniky jsou: pacienti s VAI, aneurysma v blízkosti anastomózy a velké aneurysma, u kterých chybí dostatečný nepostížený segment pro ukotvení (tzv. kotvící zóna – sealing zone). Nepochybnou nevýhodou implantace stentgraftu je finanční náročnost léčby. Podle poslední aktualizace KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) doporučení je implantace stentgraftu indikovaná jen ve specifických případech, kdy je pacient kontraindikovaný k chirurgické terapii nebo jsou chirurgické možnosti vyčerpané (Lok et al., 2020).

### **Chirurgická léčba vysoko-průtokové AVF**

Jak již bylo zmíněno, vysoko-průtoková AVF může způsobovat ischemii končetiny, na které je AVF založená (VAI), nebo může nepříznivě působit na srdeční funkci (HOCF / CHF). VAI ale nemusí být v koincidenci s vysokým průtokem cévním přístupem. Většina pacientů se symptomy VAI vykazuje normální (lehce zvýšený) průtok v AVF a současně signifikantní periferní vaskulární postižení (Tordoir, Dammers, van der Sande, 2004).

Možnosti léčby obou zmíněných komplikací rozdělujeme na 3 typy výkonů, a to s ohledem na kvantitu průtoku v cévním přístupu a přítomnosti, resp. absenci VAI:

- a) vysoký Qa s nebo bez známek VAI** – operace spočívají v redukci průtoku v AVF:
  - plikace;
  - banding;
  - RUDI technika (revascularization using distal inflow) – pro cévní přístup s anastomózou na arteria brachialis;
  - PRAL technika (proximal radial artery ligation) – pro cévní přístup s anastomózou na arteria radialis;

- MILLER technika (minimally invasive limited ligation endoluminal assisted revision).

**b) normální (zvýšený) Qa se známkami VAII:**

- DRIL technika (distal revascularization with interval ligation) pro cévní přístup s anastomózou na arteria brachialis;
- DRAL technika (distal radial artery ligation) pro cévní přístup s anastomózou na arteria radialis.

**c) nízký Qa se známkami VAII:**

- PAVA technika (proximalization of arterio-venous anastomosis).

Většina publikovaných prací je zaměřená na vysoko-průtokový cévní zkrat, ale jen limitovaný počet řešil aneurysmaticky změněnou vysoko-průtokovou AVF (Berard et al., 2010; Hossny, 2014; Sigala et al., 2014). Je to dáno tím, že obě komplikace vysokého průtoku v AVF (VAII a HOCHF /CHF) se můžou vyskytovat i bez přítomnosti aneurysmatické dilatace.

Sigala et al. publikovali výsledky léčby 31 pacientů s nativní AAVF, kdy 5 pacientů podstoupilo resekci aneurysmatu se spojením koncem ke konci, a 26 pacientů bylo řešeno aneurysmorafií, z toho u 9 pacientů (29 %) byl vysoký průtok v AVF asociovaný s HOCHF. Pooperačně byl zaznamenán pokles průtoku z  $2.356 \pm 1.184$  ml/min na  $1.361 \pm 0.367$  ml/min v období sledování  $33 \pm 13$  měsíců (Sigala et al., 2014). Hossny publikoval sérii 14 pacientů léčených aneurysmektomií s redukční venoplastikou, kdy vysoký průtok nebo masivní aneurysmatická dilatace byly přítomné u 4 pacientů (29 %), ale podrobnější data ohledně průtoku nebyla popsána (Hossny, 2014). Berard et al. použili aneurysmorafii s exoprotézou u 16 pacientů s vysoko-průtokovým AAVF (definováno jako  $Qa > 1.500$  ml/min). Dle jejích výsledků efekt aneurysmorafie na redukci průtoku u pacientů s  $Qa > 2.500$  ml/min nebyl dosažen, a proto autoři nedoporučují tento typ výkonu pro zmiňovanou skupinu pacientů (Berard et al., 2010).

Vzhledem k uvedenému limitovanému počtu publikací, byla část této práce zaměřená na léčbu pacientů s vysoko-průtokovým AAVF a zjištění vztahu

mezi terapií vysoko-průtokového AAVF a remodelací srdce po chirurgické léčbě AAVF.

### **Ligace**

Ligace AVF je chirurgické zrušení (podvaz) funkčního cévního přístupu. Absolutní indikací ke zrušení cévního přístupu je VAI 4. stupně, kdy je končetina ohrožená amputací a další absolutní indikací je krvácení z cévního přístupu u pacienta s rozvinutým hemoragickým šokem (Schmidli et al., 2018). Dále by mělo být zrušení AVF zváženo u symptomatických pacientů, kdy výše uvedené terapeutické modalit AAVF selhaly. Často diskutovanou otázkou je ligace cévního přístupu po úspěšné transplantaci ledviny. Indikace by měla být přísně individuální, a to zejména v kontextu možnosti založení dalšího cévního přístupu v případě selhání funkce transplantované ledviny.



### 3 Hypotézy

1. Aneurysmorafie s použitím exoprotézy jako nová léčebná modalita v terapii aneurysmatu AVF je efektivní a bezpečná metoda s dobrými krátkodobými i dlouhodobými výsledky, nízkým výskytem infekčních komplikací a minimální rekurencí aneurysmatu.
2. Snížení průtoku v AVF po aneurysmorafii s použitím exoprotézy povede k pozitivní remodelaci srdce u pacientů s vysoko-průtokovou AVF.
3. Aneurysmorafie je podle systematického přehledu a metaanalýzy bezpečnou, efektivní a nejrozšířenější léčebnou metodou v terapii aneurysmatu AVF.

## **4 Cíle práce**

1. Zavedení aneurysmorafie s exoprotézou jako nové terapeutické modality v léčbě aneurysmatu AVF do klinické praxe, vývoj nástroje usnadňujícího samotný chirurgický výkon a zhodnocení krátkodobých a dlouhodobých výsledků výkonu.
2. Zhodnocení vlivu aneurysmorafie s použitím exoprotézy na remodelaci myokardu u pacientů s vysoko-průtokovou AVF.
3. Provedení systematického přehledu, metaanalýzy a srovnání výsledků jednotlivých terapeutických metod aneurysmatu AVF.

## **5 Materiál a metodika**

### **5.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF**

Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii AAVF byla poprvé použita naším týmem v klinické praxi v březnu 2007. Tato část předkládané práce byla provedená v období od března 2007 do října 2012 na Klinice transplantační chirurgie v Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Zavedení aneurysmorafie s použitím exoprotézy v léčbě AAVF probíhalo ve 2 fázích. V 1. fázi – od roku 2007 byla operace prováděna pomocí standardních chirurgických nástrojů a byl testován optimální způsob techniky výkonu. To vyústilo k navržení a vývoji speciálního nástroje – aneurysmorafické svorky (tzv. BalRok clamp) a další operace byly provedeny s použitím zmiňovaného nástroje (fáze 2).

#### **5.1.1 Populace pacientů**

V období od března 2007 do října 2012 bylo na Klinice transplantační chirurgie v Institutu klinické a experimentální medicíny provedeno 551 operací cévního přístupu, a to jak založení, tak řešení komplikací spojených s cévním přístupem, včetně řešení AAVF. Demografická předoperační, perioperační data a sledování pacientů byla zaznamenána prospektivně do nemocniční databáze. Z těchto dat byli vyselektováni pacienti s AAVF, kteří byli řešeni aneurysmorafií s použitím exoprotézy. Medicínská data byla analyzována retrospektivně. U všech pacientů byl před léčbou získán speciální informovaný souhlas s výkonem.

#### **5.1.2 Předoperační vyšetření**

Před indikací k výkonu bylo provedeno duplexní ultrazvukové vyšetření s cílem získání následujících informací: diametr a délka aneurysmatu, přítomnost intra-luminálního trombu a/nebo stenózy, průtok na arteria brachialis, šíře anastomózy AVF a vyloučení známek stenózy centrálního žilního systému. Při podezření na stenózu centrálního žilního systému byla provedená fistulografie.

U pacientů s vysoko-průtokovým zkratem (definováno jako průtok na arteria brachialis  $> 2500$  ml/min) bylo indikováno klinické a echokardiografické vyšetření kardiologem zaměřené na přítomnost, event. vyloučení systémových dopadů (hyperkinetické cirkulace – HOCF nebo známky srdečního selhávání). Hyperkinetická cirkulace byla definována jako  $CI > 3.9$  l/min/m<sup>2</sup> při transtorakálním echokardiografickém vyšetření. HOCF bylo definováno jako kombinace hyperkinetické cirkulace s přítomností známek systémové nebo plicní kongesce (Wasse, Singapuri, 2012).

Pacienti s AAVF po transplantaci ledviny (CKD 1–3) byli indikováni k ligaci AVF, za předpokladu, že bude možné vytvořením nového cévního přístupu v budoucnu, pokud by došlo k zhoršení funkce transplantované ledviny. U všech zmiňovaných pacientů ve stadiu CKD 1–3 byla ale definitivní indikace k terapii konzultována s nefrologem, a to zejména v kontextu předpokládaného dlouhodobého přežívání štěpu (aktuální stav ledvinových funkcí, historie rejekce, opožděný nástup funkce štěpu). Pokud bylo shledáno vysoké riziko selhání štěpu, byla i u pacientů ve stadiu CKD 1–3 indikovaná aneurysmorafie.

### 5.1.3 Technika výkonu

Všechny operace byly provedeny týmem 2 chirurgů se zkušeností v oblasti cévních přístupů. Výkony byly provedeny v celkové nebo lokoregionální anestezii. Před výkonem (30–60 min.) byla intravenózně aplikována profylaktická dávka antibiotik (cefazolin 1 g).

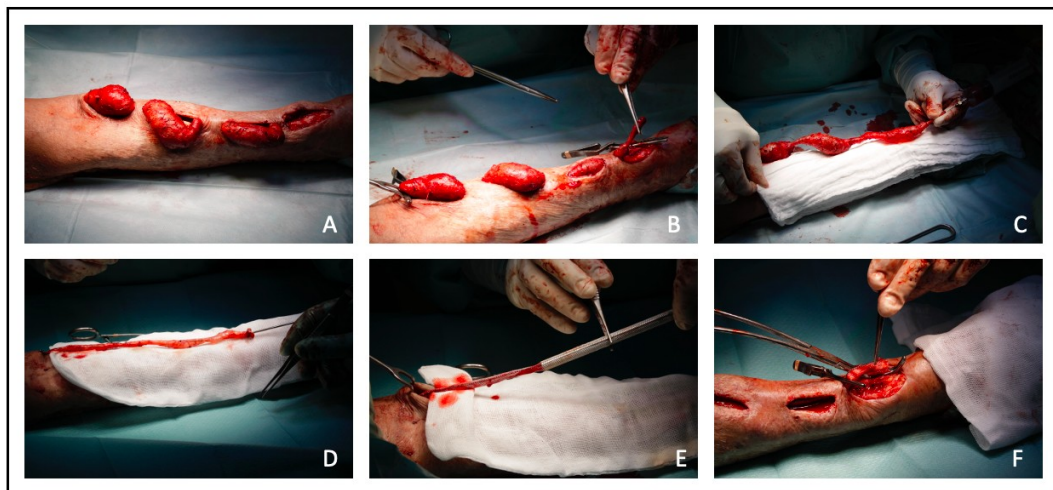
Z malé incize (3–5 cm) byla vypreparována původní anastomóza AVF. Další incize byly provedené nad jednotlivými aneurysmaty v celé délce postiženého žilního ramene AVF. Po podvazu bočních větví žilního ramene AVF bylo celé odvodné rameno AVF vypreparováno ze všech stran od okolních tkání v podkoží (**Obrázek č. 3 A**). Intravenózně byl podán heparin v dávce 5.000–10.000 UI. Po 3 minutách byly naloženy cévní svorky na oblast anastomózy a centrálně nad poslední aneurysma (na nepostiženou část odvodné žíly). Žilní část AVF byla přerušena těsně za anastomózou (**Obrázek č. 3 B**) a celý postižený úsek byl mobilizován z podkoží. Do lumen takto uvolněné odvodné žíly byla zavedena kanyla a provedena hydrodilatace fyziologickým roztokem (**Obrázek č.**

**3 C).** Rezidua okolních tkání na žilní části AVF byla odstraněná jemnou preparací zejména v částech, kde byla přepokládána resekční linie. Následně byla kanyla odstraněná a skalpelem byla provedená lineární horizontální resekce aneurysmatu (samotná technika resekce je popsána dále), čímž vznikla venotomie různé délky podle rozsahu resekce. Venotomie byla uzavřena pokračujícím atraumatickým 6/0 stehem. Do lumen byla opětovně zavedená kanyla pro hydrodilataci (**Obrázek č. 3 D**) a případné netěsnosti na upravené žíle byly ošetřeny opichem atraumatickým stehem. Na takto upravený žilní úsek byla zevně implantována exoprotéza (ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany) (**Obrázek č. 4**). Diametr použité exoprotézy byl zvolený vždy o 1 mm větší než diametr lumen upravené žíly (**Obrázek č. 3 E**). Takto upravený a exoprotézou zesílený úsek žilní části AVF byl re-implantován do podkoží a byla provedena re-anastomóza do původního místa nebo byla vytvořena nová anastomóza (**Obrázek č. 3 F**). Heparin byl neutralizován podáním protamin sulfátu v odpovídající dávce. Po provedení hemostázy byly zavedeny obvykle 2 Redonové drény a rány byly uzavřeny ve 2 anatomických vrstvách.

V případě velkých aneurysmat byla podle potřeby provedena parciální resekce kůže nad místy původních aneurysmat s cílem dosažení optimálního kosmetického efektu.

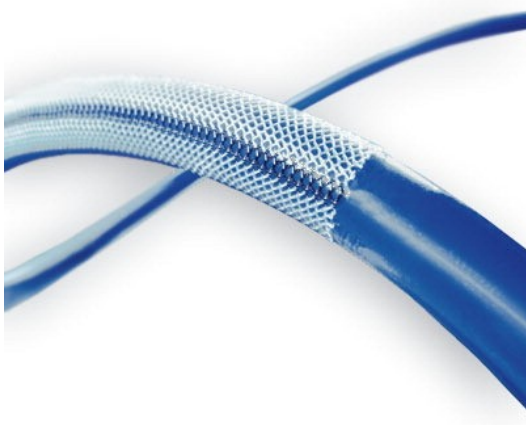
Pooperačně byla u všech pacientů ponechána chronická antiagregační nebo antikoagulační terapie nebo u pacientů, kteří neužívali antiagregans/antikoagulans byla zahájena terapie kyselinou acetylsalicylovou 100 mg 1× denně.

**Obrázek č. 3** Technika aneurysmorafie s exoprotézou



A – vypreparovaná AVF, B – odstřížení AVF v místě anastomózy, C – hydrodilatace žilní části AVF, D – upravená žilní část AVF, E – implantace exoprotézy, F – vytvoření nové anastomózy.

**Obrázek č. 4** Exoprotéza ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany (zdroj: <https://www.bbraun.cz>)



#### **Technika samotné resekce a vývoj aneurysmorafické svorky**

Cílem resekce aneurysmatu je dosažení jednotného diametru lumen odvodné žíly. V první fázi (2007–2009) byl do lumen žíly zaveden tubulární metalický nástroj šíře 5–7 mm zvolený podle diametru nepostížené žíly nad posledním aneurysmatem. V místě aneurysmatu (nad zavedeným tubulárním metalickým nástrojem) byla umístěna lineární cévní svorka a resekce byla

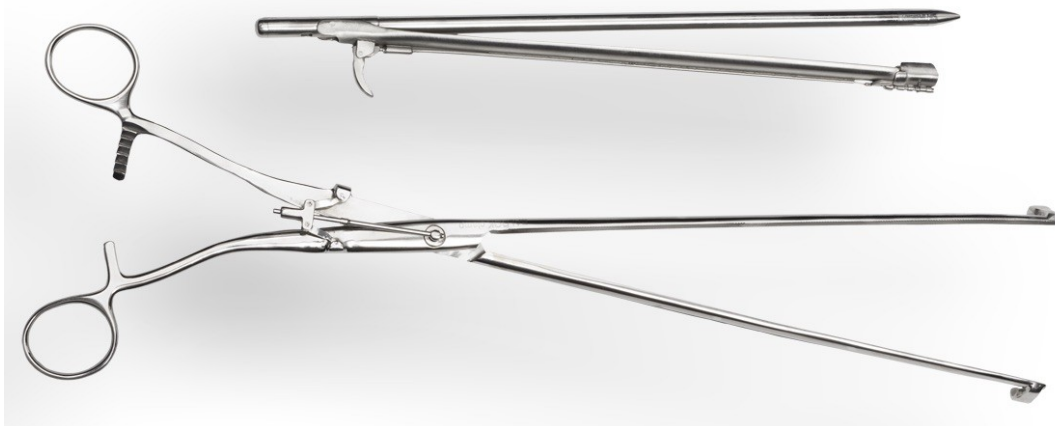
provedena skalpelem pod zmiňovanou cévní svorkou. Zejména u rozsáhlejších nálezů bylo nutné (vzhledem k limitované délce cévních svorek) provést resekci v několika krocích. Výsledný průměr lumen žilního ramene AVF po resekci ale nebyl uniformní a často byla nutná dodatečná resekce širších částí žilního ramene. Vzhledem k technickým potížím při resekci a ke komplikovanému dosažení jednotného kalibru žíly po resekci vznikla potřeba vývoje optimálního chirurgického nástroje. Naším týmem bylo navrženo a specializovanou firmou (Lékařské nástroje Plašil František) bylo vyrobeno několik prototypů nového chirurgického nástroje – aneurysmorafické svorky (BalRok clamp). Finální verze nástroje byla standardně používána ke všem výkonům od února 2011. Definitivní produkt byl zaregistrován a zapsán v registru komunitárních průmyslových vzorů OHIM pod registračním číslem 002024539-0001 (**Obrazová a grafická příloha č. 3–4**).

Aneurysmorafická svorka (BalRok clamp) má 2 části (**Obrázek č. 5**). První část je metalický tubus ve 3 variantách: průměr 5, 6 a 7 mm, který je zaváděn do lumen reparované žíly. Druhá část je upravená cévní svorka, která má v celé délce 1 mm nad spodním okrajem vytvořenou štěrbinu pro zavedení skalpelu. Na konci této části svorky je fixační mechanismus pro stabilizaci svorky v reparované žíle.

**Obrázek č. 5** Aneurysmorafická svorka – BalRok clamp



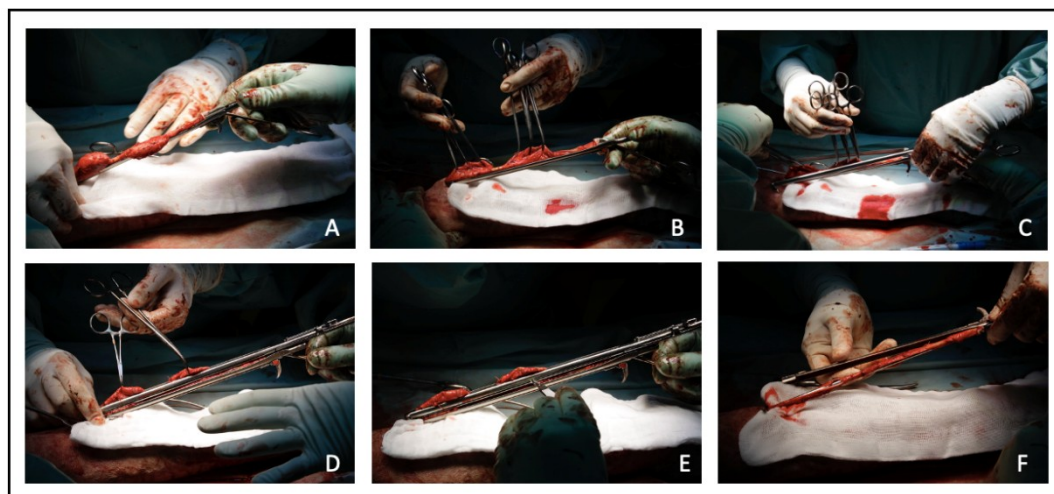
BalRok clamp ve složeném stavu.



2 části BalRok clamp.

Po zavedení 1. části svorky do lumen upravované žíly je kloubovým mechanismem připojena 2. část svorky, která fixuje přebytečnou část žíly (aneurysmatickou formaci). Pomocí skalpelu umístěného do štěrbin 2. části svorky je prováděná samotná resekce aneurysmatu. Uniformní rozměr 1. části svorky (tři varianty od 5 do 7 mm) v kombinaci s pevně fixovanou 2. částí svorky umožňuje komfortní resekci aneurysmatu. Výsledkem takto provedené resekce aneurysmatu je dosažení uniformního diametru lumen odvodné žíly. Techniku aneurysmorafie s exoprotézou a použitím BalRok clamp znázorňuje **Obrázek č. 6** a je dostupná na <https://www.aneurysmorrhaphy.com>.

**Obrázek č. 6** Technika aneurysmorafie s exoprotézou s použitím BalRok clamp



A – zavedení první části BalRok clamp do lumen, B – identifikace aneurysmatického vaku, C – připojování druhé části BalRok clamp, D – naložení BalRok clamp před resekci, E – resekce aneurysmatického vaku, F – odpojení BalRok clamp.



#### **5.1.4 Pooperační sledování**

Klinické a ultrazvukové vyšetření se zaměřením na průchodnost a průtok v AVF bylo provedeno 1., 6. a 12. měsíc po operaci a potom jednou ročně. V případě nálezu stenózy nebo nedostatečného průtoku v AVF byla indikovaná fistulografie. Při potvrzení stenózy byla provedena perkutánní balonková angioplastika.

Pacienti s vysokým průtokem v AVF byli sledováni každé 3 měsíce – klinická kontrola a ultrazvukové vyšetření. U těchto pacientů bylo provedeno echokardiografické vyšetření 3 a 12 měsíců po výkonu.

Výsledky ze sledování byly zaznamenány prospektivně do medicínské databáze.

#### **5.1.5 Definice studie**

Primárním cílem studie bylo zhodnocení primární průchodnosti po aneurysmorafii. Sekundární cíle zahrnovaly vyhodnocení: asistované průchodnosti, sekundární průchodnosti, pooperačních komplikací a efektu aneurysmorafie na snížení průtoku v AVF u pacientů s vysoko-průtokovou AVF.

Průchodnost AVF byla v této práci definovaná podle doporučených standardů pro publikování výsledků cévních přístupů pro hemodialýzu (Sidawy et al., 2002). Aneurysma AVF bylo definováno jako dilatace lumen AVF o 3× větší než průměr těsně nad a pod místem aneurysmatu. Technický úspěch byl definován jako přítomnost víru nad upraveným AVF na konci operačního výkonu. Stenóza byla definovaná jako redukce průměru lumen o více jako 50 % a musela být potvrzená ultrazvukovým nebo fistulografickým vyšetřením. Uzávěr AVF na podkladě trombózy byl potvrzen jak klinickým, tak ultrazvukovým vyšetřením. Nízký průtok v AVF byl definován jako pokles průtoku v AVF pod 400 ml/min a vysoký průtok jako vzestup průtoku v AVF nad 2500 ml/min.

#### **5.1.6 Statistická analýza**

Deskriptivní statistické parametry byly vyjádřeny jako průměr  $\pm$  SD, medián s mezikvartilovým rozpětím (interquartile range – IQR) nebo

frekvence (%). Efekt operace na průtok v AVF byl hodnocen použitím párového t testu. Kategorické proměnné byly porovnány pomocí chí-kvadrátového testu. Průchodnost AVF byla analyzována Kaplan-Meierovou metodou. Rozdíly mezi skupinami byly determinovány log-rank testem. Coxův regresní model proporcionálních rizik byl použit k hodnocení vlivu různých parametrů na průchodnost AVF. Signifikace (p-hodnota) 0.05 byla považována za statisticky významnou. Kalkulace byly provedené pomocí SPSS version 20 (IBM, Somers, NY, USA).

## **5.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu**

### **5.2.1 Populace pacientů a technika výkonu**

Pacienti s vysoko-průtokovým AAVF (definované jako průtok v AVF nad 1500 ml/min) léčení aneurysmorafií v období od ledna 2011 až do října 2014 byli prospektivně sledováni po výkonu na Klinice transplantační chirurgie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze. Informovaný souhlas s výkonem a pooperačním sledováním byl získán od všech pacientů.

U pacientů byla provedená standardní aneurysmorafie s exoprotézou (popsáno v první části této práce). K redukci průtoku byla u AVF na paži použita translokace původní anastomózy na jednu z tepen předloktí a u AVF na předloktí byla použita technika redukce původní anastomózy, resp. vytvoření nové anastomózy s adekvátním diametrem. Pooperačně byla u všech pacientů ponechána chronická antiagregační nebo antikoagulační terapie nebo u pacientů, kteří neužívali antiagregans/antikoagulans byla zahájena terapie kyselinou acetylsalicylovou 100 mg 1× denně.

### **5.2.2 Pooperační sledování**

Ultrazvukové vyšetření průtoku v AVF a echokardiografické vyšetření byla provedena předoperačně, 3 a 12 měsíců po výkonu.

Průtok v AVF byl měřen na arteria brachialis pomocí ultrazvukového systému Aplio500 (Toshiba, Tokio, Japonsko) podle doporučené techniky (Malik

et al., 2015). Všechna vyšetření byla provedená jedním lékařem (angiologem) se zkušeností v ultrasonografickém vyšetřování cévních přístupů.

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno 24–48 hod. po poslední hemodialýze pomocí ultrazvukového systému Vivid7 (General Electric Healthcare, Wauwatosa, Wisconsin, USA).

Integrál plochy pod křivkou ve výtokovém traktu levé komory a průměr výtokového traktu levé komory byl použit ke kalkulaci tepového objemu a srdečního výdeje. Srdeční index  $\geq 3.9$  l/min/m<sup>2</sup> byl stanoven jako hranice pro zvýšený srdeční index (Nixon et al., 2010). Hmotnost levé komory byla vypočtena pomocí rovnice krychle dle současných doporučení (Lang et al., 2015). Systolický tlak v pravé komoře byl vypočítán z maximálního gradientu trikuspidální insuficience (dostupná u 58 % pacientů) a odhadu tlaku v pravé síni. Odhad tlaku v pravé síni byl stanoven na základě průměru a respirační variability průměru dolní duté žíly. Ejekční frakce byla použita jako parametr systolické funkce levé komory. Systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu (TAPSE) sloužila jako parametr systolické funkce pravé komory. Střední krevní tlak (MBP) byl vypočten pomocí rovnice  $MBP = 1/3 \times SBP + 2/3 \times DBP$ , kde SBP je systolický krevní tlak a DBP je diastolický krevní tlak. Celková cévní rezistence (TVR) byla vypočtená podle vzorce  $TVR = 80 (MBP/CO)$ . Systémová cévní rezistence (SVR, cévní rezistence bez podílu AVF) byla stanovená jako  $SVR = 80 (MBP/ (CO - \text{průtok v AVF}))$ .

### 5.2.3 Statistická analýza

Kontinuální data s normální distribucí jsou uvedena jako průměr  $\pm$  SD a nenormálně rozložené proměnné jako medián (mezikvartilové rozpětí – IQR). Kategorická data jsou zobrazena jako frekvence (%). Aby se zohlednila korelace longitudinálních dat v rámci stejného pacienta, k hodnocení vlivu srdečního indexu a průtoku v AVF před operací na změnu enddiastolického rozměru levé komory jsem použili smíšený lineární model s náhodným efektem (random-effect mixed linear model). Vzhledem ke snaze porovnat změny po operaci mezi skupinami spíše než určit časový bod, kdy k těmto změnám došlo, byla data v 3. měsíci a 1. roce po operaci analyzována jako jeden časový bod (pooperační

časový bod). Pacienti byli dichotomizováni na základě výchozí hodnoty CI ( $CI < 3.9 \text{ l/min/m}^2$  – skupina s normálním CI,  $CI \geq 3.9 \text{ l/min/m}^2$  – skupina se zvýšeným CI) a mediánu hodnoty průtoku v AVF ( $Qa < 3.2 \text{ l/min}$ ,  $Qa \geq 3.2 \text{ l/min}$ ). Testovanou nulovou hypotézou bylo to, že změna end-diastolického rozměru levé komory po operaci je nezávislá na skupině CI nebo AVF. Rozdíly mezi skupinami s normální a zvýšenou hodnotou CI byly porovnány s použitím t-testu, Mann-Whitneyho U-testu,  $\chi^2$  nebo Fisherova exaktního testu. Smíšený lineární model s náhodným efektem byl také použit k analýze časových řad skupin srdečního indexu. Gama regrese byla použita pro data s distribucí zkosenou doprava. Výpočty byly prováděny pomocí SPSS verze 21 (IBM SPSS Statistics; IBM Corporation, Armonk, New York, NY, USA) a JMP10 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Za statisticky významnou byla považována hodnota  $p < 0.05$ .

### **5.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF**

#### **5.3.1 Metodika vyhledávání**

Systematický přehled byl proveden v souladu s mezinárodním doporučením pro publikaci systematických přehledů a metaanalýz – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement (Moher et al., 2009). Studie byla zaregistrována v prospektivním registru systematických přehledů (PROSPERO) s registračním číslem CRD42016029692. Pro potřeby vyhledávání byly použity čtyři následující registry: MEDLINE, SCOPUS, Clinical Trials Register a Cochrane Central Register of Controlled Trials. Pro samotné vyhledávání ve slovníku (MeSH – Tezaurus Medical Subject Headings) byla použita následující slova: cévní přístup pro hemodialýzu (haemodialysis arteriovenous access) a aneurysma (aneurysm). Vyhledávací období ve všech registrech bylo od ledna 1973 do března 2019.

#### **Inkluzní kritéria**

Do studie byly zahrnuty všechny publikace zabývající se chirurgickou nebo endovaskulární léčbou aneurysmatu cévního přístupu pro hemodialýzu.

Studie, jejichž výsledky obsahovaly jak terapii nativních, tak protetických přístupů, byly podrobené zkoumání a do analýzy byla zahrnuta jen data týkající se nativní AVF.

### **Exkluzní kritéria**

Z analýzy byly vyřazeny publikace, které splnily některé z následujících kritérií:

1. Studie ohledně pseudoaneurysmatu, resp. aneurysma protetických cévních přístupů;
2. Studie bez abstraktů, konferenční abstrakty, komentáře studií;
3. Studie, které nebyly publikované v anglickém jazyce;
4. Případové studie (tzv. case reports);
5. Studie se sledováním méně než 6 měsíců;
6. Studie, kde byly výsledky nejasné – autoři hodnotili společně výsledky několika léčebných modalit nebo byla publikovaná jenom kumulativní průchodnost rekonstrukce

### **5.3.2 Extrakce dat a sledované parametry**

Jednotlivé názvy a abstrakty publikací byly vybrány do analýzy podle výše uvedené metodiky. Literatura jednotlivých publikací byla revidována s cílem nalezení dalších publikací, které by splňovaly inkluzní kritéria. Tuto část analýzy provedli nezávisle na sobě dva členové autorského týmu; jakékoliv pochybnosti ohledně splnění kritérií byly pak diskutovány se třetím členem týmu. Data z jednotlivých studií, která splňovala výše uvedená kritéria, byla zaznamenána do tabulky v programu Excel. Data obsahovala následující informace: typ studie, demografická data, popis aneurysmatu, indikace k léčbě, typ léčby, komplikace léčby a průchodnost rekonstrukce po léčbě.

Typ studie: randomizované kontrolované studie (randomised control trials – RCTs), případové studie (kazuistiky), případové kontrolní studie, průřezové studie, skupinové studie, prospektivní studie, retrospektivní studie.

Demografické data: pohlaví, věk, doba od založení AVF do vzniku aneurysmatu.

Popis aneurysmatu: diametr, tvar, přítomnost stenózy nebo trombózy, lokalizace.

Indikace k léčbě: prevence krvácení, neadekvátní (vysoký nebo nízký) průtok, diskomfort pacienta, kosmetické důvody.

Typ léčby:

1. Aneurysmorafie (rovněž uváděno jako aneurysmektomie nebo aneurysmoplastika): resekce části aneurysmatického vaku následovaná uzavěrem cévní stěny pomocí cévní sutury nebo staplerem, s použitím, nebo bez použití zevní podpory (exoprotézy);
2. Plikace: zmenšení vaku aneurysmatu suturou části cévní stěny bez resekce vaku aneurysmatu;
3. Resekce: kompletní resekce aneurysmatu a obnovení kontinuity cévního přístupu protetickou nebo venózní náhradou;
4. Ligace a bypass: podvaz aneurysmatu bez resekce a obnovení kontinuity protetickým nebo venózním bypasselem;
5. Endovaskulární léčba: endovaskulární zavedení stentgraftu do lumen aneurysmatu.

Komplikace a průchodnost rekonstrukce po léčbě: komplikace léčby a průchodnost rekonstrukce byly definovány podle doporučených standardů (Sidawy et al., 2002).

### **5.3.3 Hodnocení kvality**

Kvalita jednotlivých studií zařazených do analýzy byla hodnocená nezávisle dvěma spoluautory za použití kontrolního mechanismu pro hodnocení případových studií (Institute of Health Economics, Alberta, Canada) (Moga et al., 2012). Tento kontrolní systém obsahuje dvacet hodnoticích položek, z kterých bylo pro tuto analýzu možné aplikovat patnáct. Každá studie byla bodově ohodnocená – jeden bod za každou splněnou položku v hodnoticím systému – kde minimum celkového skóre bylo 0 a maximum 15 bodů. Studie byly následně rozdělené do 3 kategorií, podle výše získaného skóre: studie s vysokou kvalitou

13 a více bodů, studie se střední kvalitou 11 až 12 bodů a studie s nízkou kvalitou 10 a méně bodů.

#### 5.3.4 Statistická analýza

Data pro výpočet primární průchodnosti ve 12 měsících byla extrahována z každé studie jako počet pacientů zařazených do studie ve 12 měsících, to buď z textu anebo z křivek přežití. Absolutní počet případů primární průchodnosti byl vypočítán z počtů pacientů zahrnutých do každé studie ve 12 měsících a z procentuální primární průchodnosti publikované ve 12 měsících. Výskyt komplikací byl stanoven z počtu pacientů zahrnutých na začátku studie. Před provedením metaanalýzy pomocí modelu náhodných efektů metodou Dersimonian-Lairdové byla provedena logaritmická transformace průchodnosti a počtu komplikací. Podskupiny byly vytvořené na základě toho, zda byla provedena aneurysmorrafie s exoprotézou, aneurysmorafie pomocí stapleru, nebo prostá aneurysmorafie (bez exoprotézy a stapleru). Heterogenita studií byla hodnocená mírou meziskupinové variability ( $\tau^2$ ) a výpočtem procenta celkové variability mezi studiemi ( $I^2$ ). Heterogenita byla považovaná za významnou, když byla hodnota  $p < 0.1$  nebo  $I^2$  nad 30 %. Protože bylo do metaanalýzy zahrnuto více než 10 studií, byly provedeny testy významnosti pro publikační zkreslení a metaregrese, abychom identifikovali prediktory velikosti efektu mezi studiemi (Sterne et al., 2011). Pro metaregresi byl použit model smíšených efektů s omezenou maximální pravděpodobností a jednotlivými modifikátory. Potenciální publikační zkreslení bylo hodnoceno inspekcí trychtýřového grafu (funnel plot), kdy asymetrický trychtýřový graf indikoval publikační zkreslení. Míru asymetrie a rizika publikačního zkreslení jsme zkoumali Eggerovým regresním testem. Statistická analýza byla provedena programem R verze 3.4.0 (R Foundation for Statistical Computing) s implementací balíčku meta.

## 6 Výsledky

### 6.1 Část A – Aneurysmorafie s použitím exoprotézy v terapii aneurysmatu AVF

V průběhu studie bylo léčeno 62 pacientů, z toho 39 mužů (63 %) s mediánem věku 60 let (rozptyl 28–81). Arteriální hypertenze a diabetes mellitus byly přítomné u 57 (92 %) respektive u 10 (16 %) pacientů. Nejčastější příčinou chronického onemocnění ledviny byla glomerulonefritida, a to u 24 (39 %) pacientů. Většina pacientů (74 %) měla anamnézu transplantace ledviny. V době studie bylo léčeno hemodialýzou 19 (30 %) pacientů. Další charakteristiky a rizikové faktory souboru jsou uvedeny v **Tabulce č. 4**.

**Tabulka č. 4** Charakteristika souboru

<b>Parametr</b>	<b>n (%) nebo medián (rozptyl)</b>
<i>Demografie</i>	
Věk (roky)	60 (28–81)
Mužské pohlaví	39 (63 %)
<i>Komorbidity</i>	
Arteriální hypertenze	57 (92 %)
Diabetes mellitus	10 (16 %)
Nikotinismus	14 (23 %)
Ischemická choroba srdce	6 (10 %)
Iktus/transitorní ischemická ataka	2 (3 %)
Ischemická choroba dolních končetin	1 (2 %)
Transplantace ledviny v anamnéze	46 (74 %)
<i>Příčina chronického onemocnění ledvin</i>	
Glomerulonefritida	24 (39 %)
Polycystóza ledvin	13 (21 %)
Tubulointersticiální nefritida	11 (18 %)
Renovaskulární nemoc	10 (16 %)
Neznáma	3 (4.5 %)
Diabetická nefropatie	1 (1.5 %)



<i>CKD</i>	
Stadium 1	1 (1.5 %)
Stadium 2	13 (21 %)
Stadium 3	22 (35 %)
Stadium 4	7 (11 %)
Stadium 5	19 (30 %)

Na předloktí bylo lokalizováno 40 AVF (65 %) a zbylých 22 AVF (35 %) bylo na paži. Většina nálezů obsahovala více aneurysmat, v průměru bylo léčeno  $2.33 \pm 0.57$  aneurysmat. K terapii byly indikovány většinou pokročilé nálezy s průměrem aneurysmatu  $34.47 \pm 7.33$  mm a všechny nálezy splňovaly definici aneurysma AVF (diameter minimálně 18 mm), přičemž nejmenší léčené aneurysma bylo 20 mm. Další charakteristiky AVF jsou zobrazeny v **Tabulce č. 5**.

**Tabulka č. 5** Typ AVF a charakteristika AVF

<b>Parametr</b>	
<i>Typ AVF</i>	<b>n (%)</b>
Předloktí – Radiocefalická AVF	39 (63 %)
– Ulnarocefalická AVF	1 (2 %)
Paže – Brachiocefalická AVF	15 (24 %)
– Brachiobasilická AVF	7 (11 %)
<i>Charakteristika AVF</i>	<b>průměr ± SD</b>
Počet aneurysmat	$2.33 \pm 0.57$ (1–3)
Diameter aneurysma (mm)	$34.47 \pm 7.33$ (20–55)
Doba od založení AVF (roky)	$9.03 \pm 6.07$ (2–29)

Indikací k terapii byla vždy přítomnost aneurysmaticky změněné AVF a současně prezentace dalšího patologického stavu indikovaného k léčbě (**Tabulka č. 6**). Nejčastějším indikačním kritériem v této studii byl vysoký průtok v AVF, a to u 24 (39 %) pacientů s průměrným průtokem v AVF  $3.968 \pm 1.923$  ml/min. U dvou pacientů v této skupině bylo na základě kardiologického vyšetření diagnostikováno chronické srdeční selhání na podkladě hyperkinetické cirkulace. Jako prevence ruptury a krvácení bylo k léčbě indikováno 12 (19 %) pacientů

s progresí velikosti aneurysmatu a 5 (8 %) pacientů s rizikem krvácení při poškození kožního krytu.

**Tabulka č. 6** Indikace k terapii

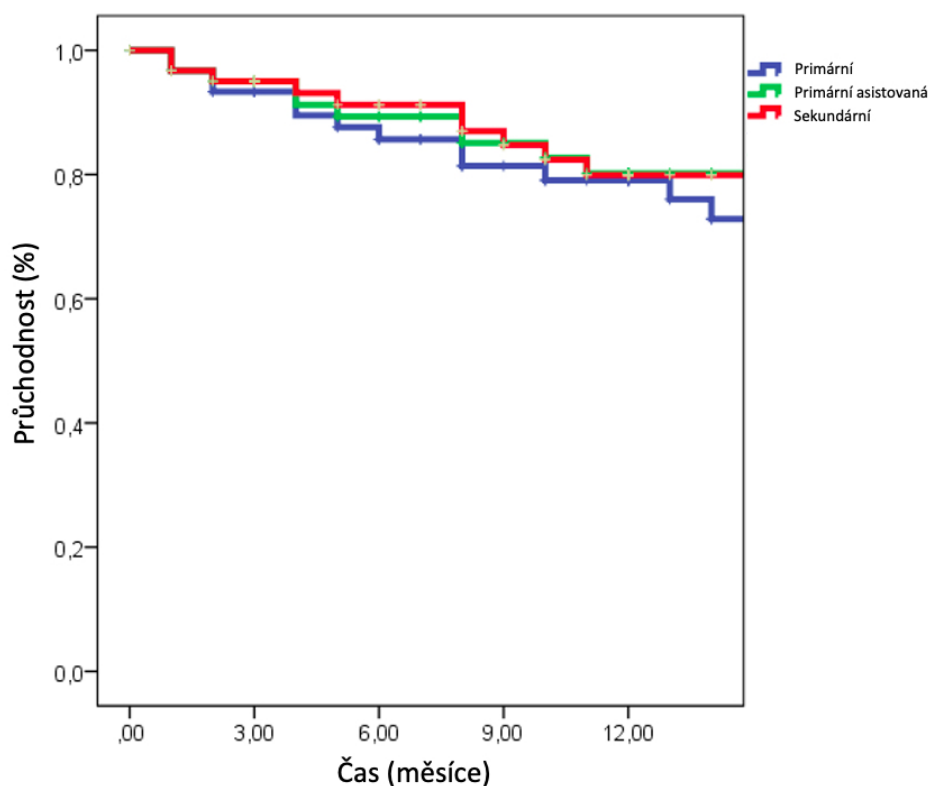
<b>Indikace</b>	<b>n (%)</b>
Vysoko-průtoková AVF	24 (39 %)
Bolestivost v okolí aneurysmatu	15 (24 %)
Progrese velikosti	12 (19 %)
Riziko krvácení	5 (8 %)
Cévním přístupem indukovaná ischemie	3 (4.5 %)
Endovaskulárně neřešitelná stenóza	2 (3 %)
Trombóza	1 (1.5 %)

Průměrný operační čas byl  $138 \pm 37$  (80–240) minut. Diametr použité exoprotézy byl 6 mm u 9 pacientů (14 %), 7 mm u 45 pacientů (73 %) a 8 mm u 8 pacientů (13 %). Aneurysmorafická svorka byla použita u 37 pacientů (60 %). Technický úspěch byl zaznamenán u všech výkonů a medián doby hospitalizace byl 3 (1–23) dny. Ve skupině pacientů, kteří byli v době výkonu léčeni hemodialýzou, byl upravený AVF použitý pro hemodialýzu s odstupem od operace s mediánem 4 týdnů. Pooperační sledování bylo v průměru  $14.6 \pm 12.8$  (0–67) měsíců.

Primární průchodnost AVF 6 měsíců po výkonu byla 86 % a ve 12 měsících 79 %. Dva pacienti vyžadovali perkutánní balónkovou angioplastiku pro nález stenózy v centrálním žilním řečišti, tedy mimo lokalitu ošetřenou aneurysmorafií. Celkem 6 (9.6 %) pacientů podstoupilo perkutánní balónkovou angioplastiku pro stenózu v odvodné části AVF, která byla upravená aneurysmorafií při výkonu. U jednoho pacienta došlo 16 měsíců po primárním výkonu k uzavěru arteria ulnaris, což způsobilo malfunkci AVF a stav si vyžádal reoperaci s repozicí anastomózy. Primární asistovaná průchodnost byla v 6 měsících od operace 89 % a ve 12 měsících 80 %. Zaznamenali jsme dvě pozdní trombózy AVF u jednoho pacienta, které se vyskytly 4 a 8 měsíců po operaci, obě byly řešené chirurgickou revizí. Sekundární průchodnost AVF byla

91 % – 6 měsíců po výkonu a 80 % – 12 měsících po výkonu. Kaplan-Meierova křivka průchodnosti je zobrazená na **Grafu č. 1**.

**Graf č. 1** Kaplan-Meierova křivka zobrazující primární, primární asistovanou a sekundární průchodnost po aneurysmorafii s exoprotézou



Čas (měsíce)	0	1	3	6	9	12
Počet pacientů	61	57	49	42	35	26
Primární průchodnost	100 %	97 %	93 %	86 %	81 %	79 %
Počet pacientů	61	57	50	44	36	26
Primární asistovaná průchodnost	100 %	97 %	95 %	89 %	85 %	80 %
Počet pacientů	61	57	50	45	36	26
Sekundární průchodnost	100 %	97 %	95 %	91 %	85 %	80 %

Rozdíl mezi průchodností AVF založených na předloktí a na paži nebyl statisticky významný ( $p = 0.50$ ). V multivarietní analýze žádný z rizikových faktorů neovlivnil primární průchodnost AVF (**Tabulka č. 7**).

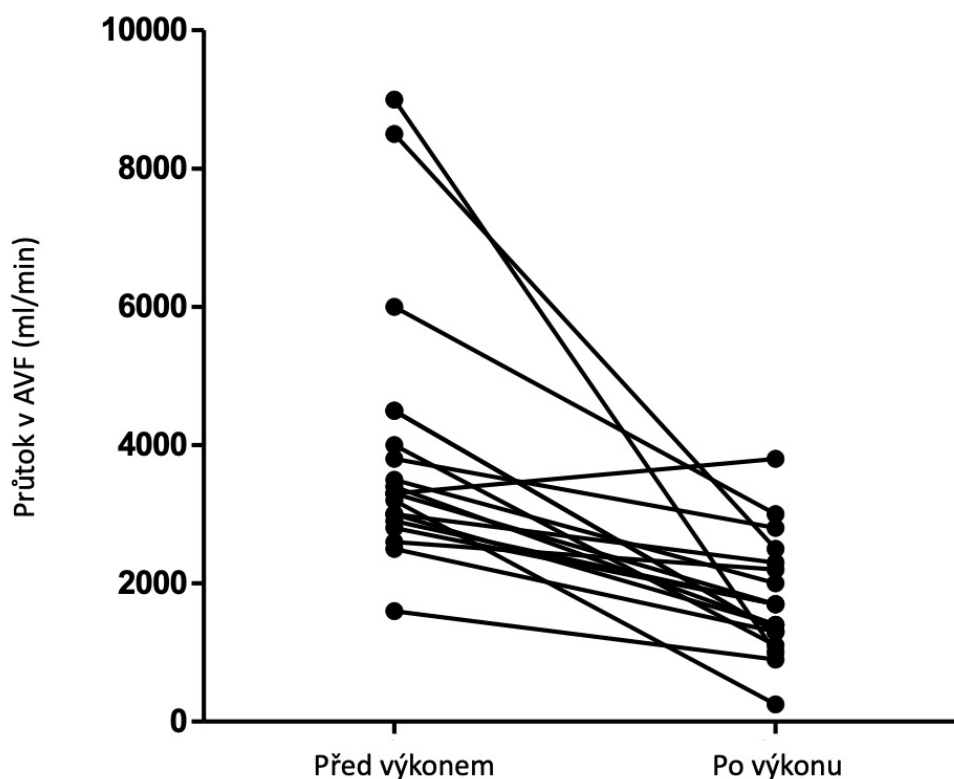
**Tabulka č. 7** Vliv rizikových faktorů na primární průchodnost

Parametr	OR (95 % CI)	p
Věk	1.02 (0.99–1.05)	0.15
Ženské pohlaví	1.15 (0.62–2.15)	0.67
Arteriální hypertenze	1.12 (0.27–4.69)	0.88
Diabetes mellitus	1.04 (0.45–2.37)	0.93
Nikotinismus	0.52 (0.22–1.25)	0.14
Ischemická choroba srdce	1.92 (0.99–3.74)	0.06

U 24 pacientů (39 %) byla aneurysmorafie indikovaná pro kombinaci aneurysma a vysokého průtoku v AVF. S výjimkou jednoho pacienta došlo ihned po výkonu u všech pacientů ke statisticky významnému poklesu průtoku v AVF. Průměrný předoperační průtok v AVF  $3.968 \pm 1.923$  ml/min poklesl po výkonu na průměrný průtok  $1.771 \pm 0.843$  ml/min ( $p < 0.001$ ). Průměrná hodnota redukce průtoku byla 2.197 ml/min (**Graf č. 2**).

V průběhu sledování byla u 2 pacientů pozorována recidiva vysokého průtoku, co bylo řešeno v obou případech chirurgicky. U prvního pacienta došlo ihned po výkonu k redukci průtoku o více než 4.500 ml/min, ale v průběhu 9 měsíců po výkonu byl zaznamenán znovu vzestup průtoku v AVF na předoperační hodnotu – 6.000 ml/min. Stav byl řešený 11 měsíců od primární operace chirurgickou redukcí anastomózy. Pooperačně došlo opětovně k normalizaci průtoku, ale po 9 měsících byl průtok v AVF  $> 2.500$  ml/min. Vzhledem k přítomnosti známek srdečního selhávání a aktuálnímu stadiu CKD 2 byla po domluvě s kardiologem a nefrologem provedena ligace AVF 21 měsíců od primární operace. U druhého pacienta sice došlo k poklesu průtoku o více než 1.000 ml/min, ale průtok v AVF setrval nad hranici 2.500 ml/min. Pacient podstoupil úspěšnou chirurgickou redukcí anastomózy 13 měsíců po primární operaci.

**Graf č. 2** Průtok v AVF před aneurysmorafií s exoprotézou a po ní ve skupině pacientů s vysoko-průtokovým AVF



Z pooperačních chirurgických komplikací byly pozorovány dva typy komplikací – hematoma, resp. krvácení po výkonu a infekční komplikace. U 7 pacientů (11 %) vznikl v oblasti operační rány hematoma nevyžadující chirurgickou revizi, proto byl řešen konzervativně. Chirurgická revize pro krvácení včasné po výkonu (do 24 hod.) byla provedená u 3 pacientů (4.5 %). V jednom případě byla 30 dnů od výkonu zaznamenána infekce exoprotézy (kultivačně prokázán *Staphylococcus aureus*), která byla řešena explantací AVF. U dalšího pacienta byly týden po výkonu pozorovány lokální známky infekce (flegmóna kůže, bolestivost), což bylo řešeno podáním antibiotické terapie s dobrou klinickou odezvou. Po dvou měsících došlo u zmiňovaného pacienta k trombóze AVF s konkomitantní flegmónou kůže a bolestivostí nad AVF. Konzervativní terapie byla neúspěšná, a proto byla 3 měsíce od primárního výkonu provedena resekce AVF včetně exoprotézy. Všechna kultivační vyšetření, včetně mikrobiologického vyšetření explantované AVF, byla negativní. Další

pacient prezentoval drobnou nekrózu kůže nad exoprotézou 3 měsíce po operaci. Opakovaná kultivační vyšetření z rány byla negativní, ale vzhledem k přítomnosti exoprotézy na spodině rány byla provedená resekce AVF a současně založena nová AVF. Přestože byly kultivační nálezy u posledních dvou zmiňovaných pacientů negativní, byly započítané do infekčních komplikací – celkově 3 pacienti (4.5 %).

V průběhu sledování bylo zaznamenáno 8 úmrtí (1 do 30 dnů a 7 pozdních), která neměla souvislost s operačním výkonem. Další komplikace jsou zaznamenány v **Tabulce č. 8**.

V průběhu sledování ( $14.6 \pm 12.8$  měsíců) nebyla pozorována rekurence aneurysmatu AVF.

**Tabulka č. 8** Pooperační komplikace

Parametr	n (%)	n (%)	n (%)
	< 30 dnů	> 30 dnů	celkově
Hematom bez nutnosti revize	7 (11 %)	0	7 (11 %)
Krvácení vyžadující revizi	3 (4.5 %)	0	3 (4.5 %)
Infekční komplikace	1 (1.5 %)	2 (3 %)	3 (4.5 %)
Reoperace pro vysoký průtok	0	2 (3 %)	2 (3 %)
Kardiovaskulární komplikace	0	2 (3 %)	2 (3 %)
Iktus / transitorní ischemická ataka	0	1 (1.5 %)	1 (1.5 %)
Úmrtí	1 (1.5 %)	7 (11 %)	8 (12.5 %)

## 6.2 Část B – Zhodnocení vlivu aneurysmorafie na remodelaci myokardu

Celkově 32 pacientů s vysokým průtokem v AVF bez klinických známek srdečního selhání podstoupilo v období leden 2011 až říjen 2014 redukční operaci AVF. Z toho 2 pacienti byli z analýzy vyřazeni z důvodu operace srdečních chlopní v průběhu sledování (1× náhrada aortální chlopně a 1× náhrada mitrální chlopně). Data od 30 pacientů (průměrný věk  $52 \pm 12$  let, 73 % muži) s vysokým průtokem v AVF (průměrný Qa AVF  $3.3 \pm 1.1$ , l/min (rozptyl 1.5–5 l/min)) byla analyzována. Žádný z pacientů zahrnutých do analýzy neměl významnou chlopenní vadu.

Jak již bylo zmíněno v metodice, pro analýzu byli pacienti rozdělení do dvou skupin podle hodnoty kardiálního indexu. Ve skupině pacientů s normálním CI (nCI) bylo 16 pacientů (54 %) s hodnotou CI < 3.9 l/min/m<sup>2</sup> (rozptyl 2.5–3.8 l/min/m<sup>2</sup>). Ve skupině pacientů se zvýšeným CI (hCI) bylo 14 pacientů (46 %) s hodnotou CI > 3.9 l/min/m<sup>2</sup> (rozptyl 4.0–6.0 l/min/m<sup>2</sup>). Mezi skupinami nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v základních demografických datech, komorbiditách, typu medikace a typu založené AVF. Jednotlivé parametry pro obě skupiny pacientů jsou zobrazeny v **Tabulce č. 9**.

**Tabulka č. 9** Vstupní statistické parametry pro skupinu s normální (nCI) a zvýšeným srdečním indexem (hCI)

Parametr	Skupina nCI (n=16)	Skupina hCI (n=14)	p
Věk (roky)	50.9 ±9.1	53.0 ±13.5	0.63
Ženské pohlaví, n (%)	4 (25)	4 (29)	0.83
Výška (cm)	173.5 ±7.1	173.7 ±6.5	0.94
Váha (kg)	78.3 ±15.6	80.6 ±20.6	0.73
<i>Komorbidity</i>			
Arteriální hypertenze, n (%)	12 (75)	14 (100)	0.10
Diabetes mellitus, n (%)	1 (6)	1 (7)	1.0
Iktus, n (%)	0 (0)	1 (7)	0.47
Ischemická choroba srdce, n (%)	3 (19)	2 (14)	1.0
<i>Medikace</i>			
ACEi/ARB, n (%)	5 (31)	7 (50)	0.46
Beta-blokátory, n (%)	13 (81)	10 (71)	0.68
Blokátory kalciového kanálu, n (%)	8 (50)	10 (71)	0.28
Diuretika, n (%)	10 (63)	10 (71)	0.71
Jiná, n (%)	3 (19)	6 (43)	0.24
Typ AVF			0.85
Radiocefalický, n (%)	7 (44)	5 (36)	
Brachiocefalický, n (%)	8 (50)	8 (57)	
Jiný, n (%)	1 (6)	1 (7)	

ACEi/ARB – inhibitory enzymu angiotensin-konvertázy / blokátory receptoru pro angiotensin II.

Zatímco rozdíl v průměrné hodnotě průtoku v AVF mezi skupinami nebyl zaznamenán (Qa  $3.1 \pm 1.4$  vs. Qa  $3.4 \pm 0.8$  l/ min,  $p = 0.34$  pro nCI vs. hCI skupinu), signifikantní rozdíl byl pozorován v rozdílném kardiálním indexu, kardiálním výdeji, celkové a systémové cévní rezistenci, hladině hemoglobinu a v enddiastolickém rozměru levé komory (**Tabulka č. 10**). Další demografické, echokardiografické a hemodynamické parametry obou skupin jsou zobrazeny v **Příloze č. 5**.

**Tabulka č. 10** Rozdíly v hemodynamických parametrech mezi skupinou nCI a hCI

<b>Parametr</b>	<b>Skupina nCI (n = 16)</b>	<b>Skupina hCI (n = 14)</b>	<b>p</b>
Průtok v AVF, l/min	$3.1 \pm 1.4$	$3.4 \pm 0.8$	0.34
CO, l/min	$6.7 \pm 1.8$	$9.7 \pm 1.4$	<b>&lt; 0.001</b>
CI, l/min/m <sup>2</sup>	$3.4 \pm 0.7$	$4.8 \pm 0.5$	<b>&lt; 0.001</b>
TVR, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	$1187 \pm 323$	$902 \pm 229$	<b>0.04</b>
SVR, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	$2183 \pm 584$	$1551 \pm 785$	<b>0.04</b>
LV EDD, mm	$54.1 \pm 5.8$	$58.4 \pm 5.6$	<b>0.049</b>
Hladina hemoglobinu, g/l	$118.4 \pm 20.7$	$103.9 \pm 15.3$	<b>0.04</b>

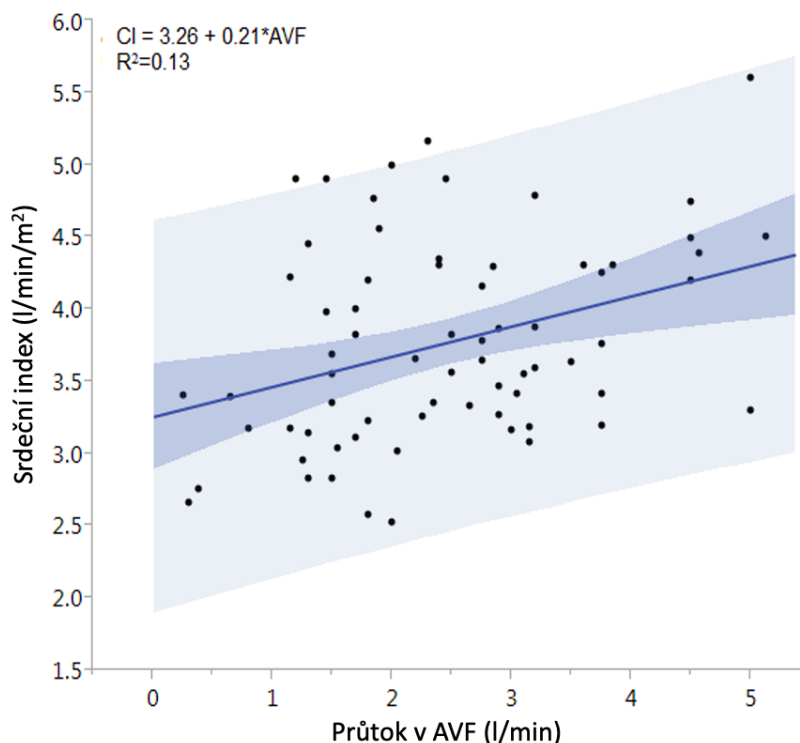
CO – srdeční výdej, CI – srdeční index, TVR – celková cévní rezistence, SVR – systémová cévní rezistence, LV EDD – enddiastolický rozměr levé komory.

Dle korigovaného Akaikova informačního kritéria (AIC – Akaike information criterion), lineární regrese lépe popisovala asociaci mezi průtokem v AVF a hodnotou srdečního indexu (AIC = 0.65,  $R^2 = 0.13$ ), než kvadratická regrese (AIC = 0.35,  $R^2 = 0.17$ ) – **Graf č. 3**. Je zřejmý lineární vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním indexem, ale s vysokou variabilitou hodnoty kardiálního indexu při stejné hodnotě průtoku v AVF.

Vstupně byl enddiastolický rozměr levé komory asociován s kardiálním výdejem (Pearson  $r = 0.45$ ,  $P = 0.03$ ) a ne s průtokem v AVF (Pearson  $r = 0.13$ ,  $P = 0.51$ ).



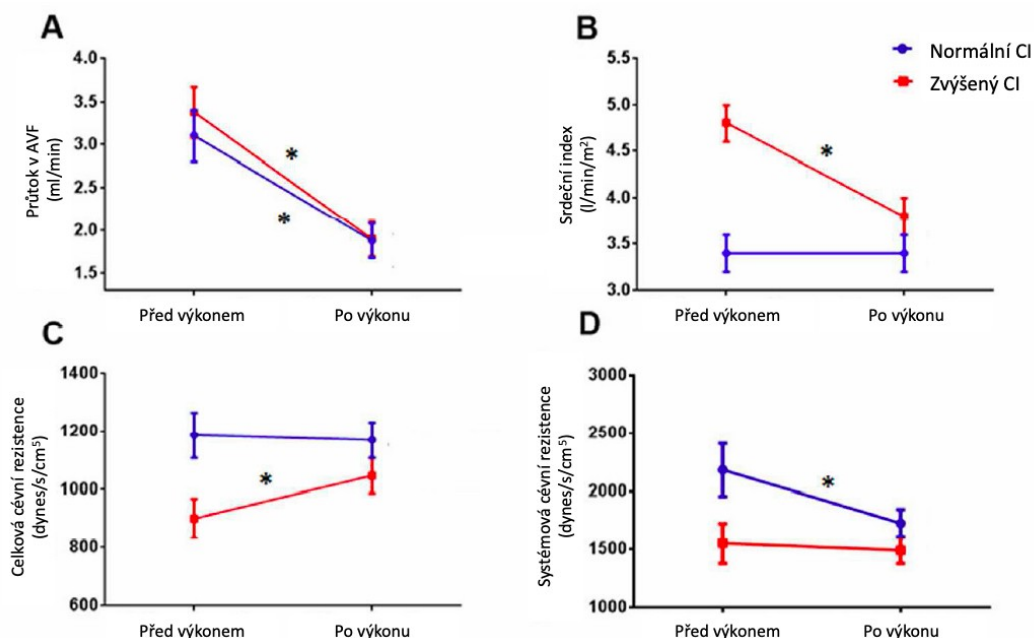
**Graf č. 3** Vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním indexem (data před operací a po operaci jsou zobrazena současně) – tmavá barva reprezentuje 95 % interval spolehlivosti; světlá barva reprezentuje 95 % interval spolehlivosti pro predikci kardiálního indexu



Efekt aneurysmorafie v obou skupinách, s normálním (nCI) i zvýšeným CI (hCI), byl předmětem další analýzy. Byl analyzován rozdíl v předoperačních a pooperačních hodnotách průtoku v AVF, kardiálního indexu, celkové a systémové cévní rezistence (**Graf č. 4**). Po výkonu došlo v obou skupinách k signifikantnímu poklesu průtoku v AVF ve srovnání s předoperačními hodnotami, ale rozdíl v poklesu mezi skupinami nebyl významný ( $-1.22$  ( $-1.81$  až  $-0.64$ ) vs.  $-1.55$  ( $-2.18$  až  $-0.92$ ) l/min,  $p = 0.45$ ). V kontrastu kardiální index poklesl významně jen ve skupině se zvýšeným CI (hCI) ( $-1.01$  ( $-1.43$  až  $-0.58$ ) l/min/m²,  $p < 0.001$ ), ale bez statistické významnosti ve skupině s normálním kardiálním indexem (nCI) ( $-0.01$  ( $-0.40$  až  $0.38$ ) l/min/m²,  $p = 0.97$ ). Celková cévní rezistence (TVR) zůstala beze změny ve skupině s normálním CI, ale byl zaznamenán její významný vzestup ve skupině se zvýšeným CI ( $145$  ( $8$  až  $282$ ) dyn/sec/cm⁵/m²,  $p = 0.04$ ). Na rozdíl od TVR, systémová cévní rezistence (SVR) poklesla ve skupině s normálním CI ( $-454$

( $-880$  až  $-27$ ) dyn/sec/cm<sup>-5</sup>/m<sup>2</sup>,  $p = 0.04$ ), ale zůstala bez změny ve skupině se zvýšeným CI.

**Graf č. 4** Vliv aneurysmorafie s exoprotézou na změnu průtoku v AVF (část A), hodnotu srdečního indexu (část B), celkovou cévní rezistenci (část C) a systémovou cévní rezistenci (část D)



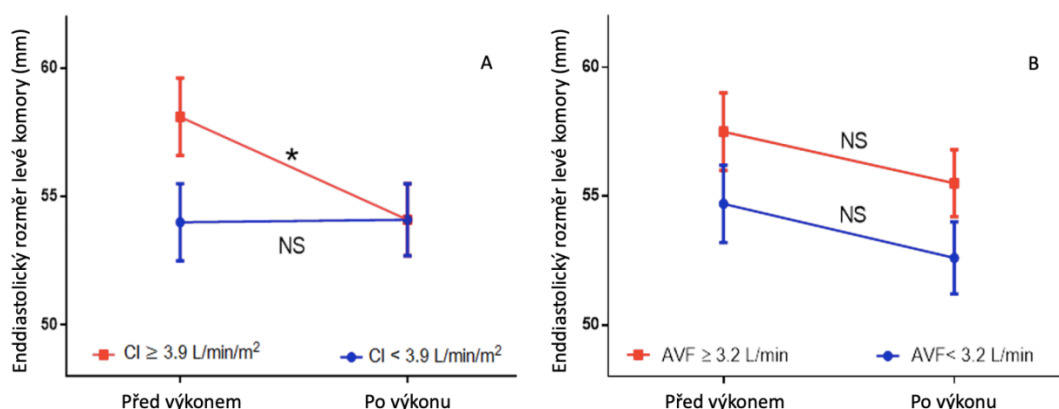
Dále byl analyzován efekt aneurysmorafie na změnu před- a pooperačních echokardiografických parametrů v kontextu reverzní remodelace srdce (**Obrazová a grafická příloha č. 6**). Ve skupině pacientů se zvýšeným CI došlo k signifikantnímu poklesu enddiastolického rozměru levé komory, hmotnosti levé komory, diametrů levé síně a pravé komory a odhadovaného systolického tlaku v plicnici. Paradoxně žádný z uvedených parametrů se nezměnil ve skupině pacientů s normálním CI. Došlo k mírnému poklesu hodnoty ejekční frakce levé komory v obou skupinách, ale žádný z pacientů nevyvinul nově systolickou dysfunkci (EF < 55 %).

Ve skupině pacientů se zvýšeným CI došlo k mírnému poklesu v hodnotách parametrů systolické funkce pravé komory (systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu), ale po korekci na průměr pravé komory nebyl tento rozdíl signifikantní.

Další analýza byla zaměřená na identifikaci nejvhodnějšího parametru predikce pozitivní remodelace srdce po aneurysmorafii (poklesu enddiastolického

rozměru levé komory). Z analýzy změny enddiastolického rozměru levé komory po výkonu ve skupině nCI, resp. hCI vyplývá, že jenom ve skupině pacientů se zvýšeným CI došlo pooperačně k poklesu enddiastolického rozměru levé komory ( $p = 0.01$ ), zatímco ve skupině pacientů s normálním CI před operací nebyla změna enddiastolického rozměru levé komory statisticky významná. Zvýšený srdeční index před výkonem tedy predikoval pacienty, u kterých došlo pooperačně k pozitivní remodelaci srdce (poklesu enddiastolického rozměru levé komory). Uvedené zjištění prezentuje **Graf 5a**. Analýza změny enddiastolického rozměru levé komory po operaci ve skupině pacientů s průtokem v AVF nad, resp. pod 3.2 l/min statisticky významnou změnu neprokázala. Lze konstatovat, že zvýšený průtok v AVF před výkonem nepredikoval změnu enddiastolického rozměru levé komory po operaci ( $p = 0.07$ ), což dokumentuje **Graf 5b**.

**Graf č. 5** Vliv vstupního kardiálního indexu (CI) (část A) a průtoku v AVF (část B) na změnu enddiastolického rozměru levé komory po aneurysmorafii.

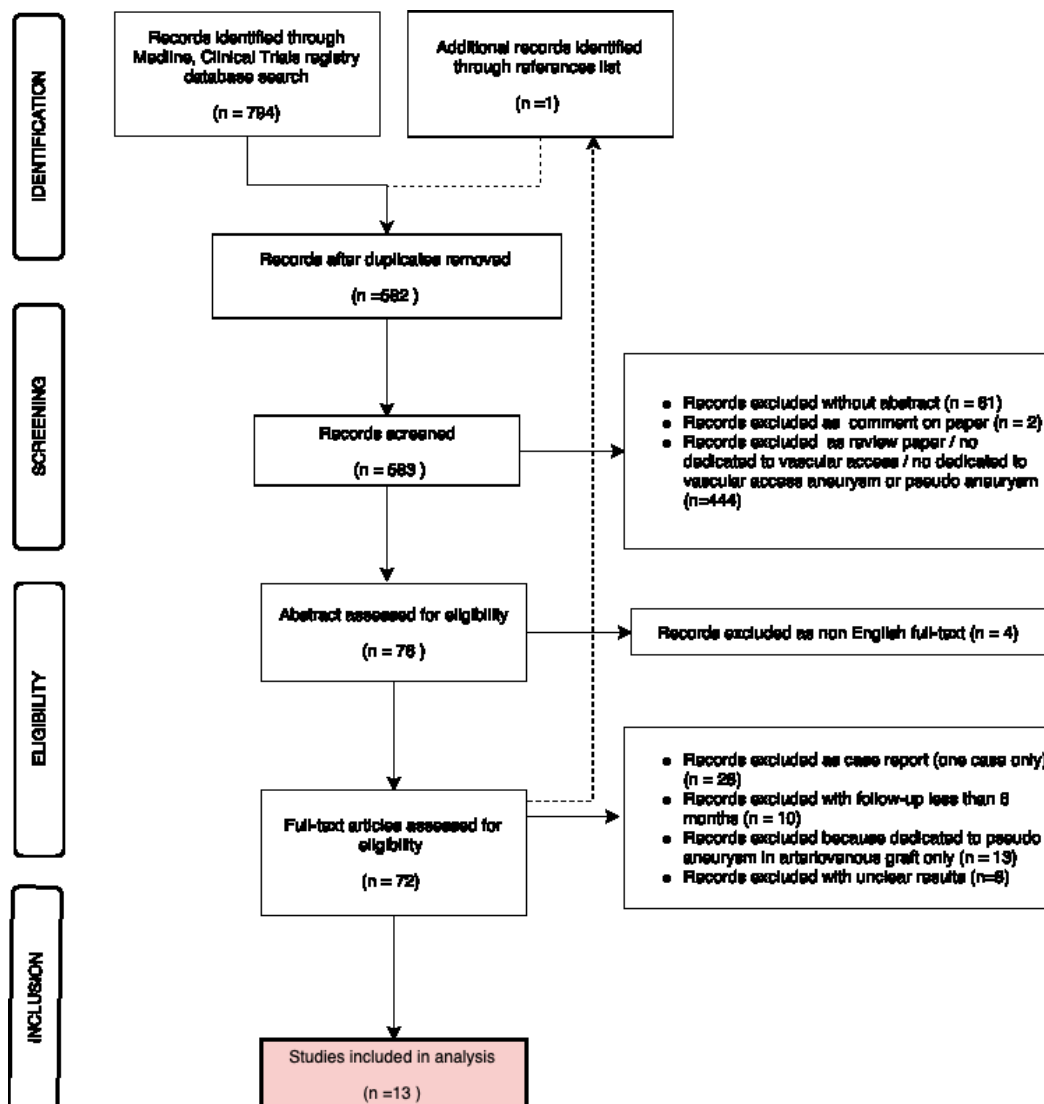


Indexace enddiastolického rozměru levé komory na povrch těla nebo výšku výsledky neovlivnila. Věk ( $p = 0.78$ ), pohlaví ( $p = 0.49$ ), vstupní hodnota hemoglobinu ( $p = 0.11$ ) a systolický krevní tlak ( $p = 0.57$ ) pokles enddiastolického rozměru levé komory po operaci nepredikovali. Mezi analyzovanými prediktory reverzní remodelace levé komory byl srdeční index jediným parametrem asociovaným se změnou enddiastolického rozměru levé komory po výkonu. Proto změny v ostatních parametrech srdce byly analyzovány na základě vstupní hodnoty srdečního indexu.

### 6.3 Část C – Systematický přehled a metaanalýza terapie aneurysmatu AVF

Celkově bylo podle výše uvedené metodiky vyhledávání identifikováno 794 prací. Po vyřazení duplikatur bylo analýze podrobena 582 studií. Nebyla nalezena žádná randomizovaná kontrolovaná studie, případová kontrolní studie, průřezová studie a skupinová studie. Po revizi všech studií bylo vyřazeno 61 prací bez abstraktu a dva komentáře. Dále bylo vyřazeno 444 prací z následujících důvodů: přehledové publikace, práce bez vztahu k aneurysmatu nebo pseudoaneurysmatu AVF, práce zabývající se jenom protetickým cévním přístupem. Po zhodnocení abstraktů zbývajících 76 prací byly 4 práce vyřazené z důvodů publikace v jiném než anglickém jazyce. Kritéria zařazení do studie splňovalo 72 publikací, jejichž plné texty byly podrobené analýze. Následně bylo ze studie vyřazeno 28 kazuistik (řešený byl vždy jen jeden pacient), 10 prací se sledováním menším než 6 měsíců a 13 prací z důvodů řešení výhradně pseudoaneurysmatu protetického cévního přístupu (bez řešení aneurysmatu, resp. pseudoaneurysmatu nativní AVF). Dalších šest studií bylo vyřazeno, protože nebylo možné extrahovat data týkající se jenom nativních AVF (publikované výsledky byly společné pro AVF i AVG) a dvě studie nebyly zařazené z důvodů absence demografických dat, komplikací, průchodnosti a sledování (Al-Thani et al., 2017; Belli et al., 2012; Belli et al., 2014; Cingoz et al., 2014; Georgiadis et al., 2008; Karabay et al., 2004; Karatepe, Yetim, 2011; Shojaiefard et al., 2007). Celkově bylo do metaanalýzy zařazeno 13 případových studií, které splnily inkluzní kritéria (**Obrazová a grafická příloha č. 7**). Vyhledávací diagram studie zobrazuje **Obrázek č. 7**.

Obrázek č. 7 PRISMA vyhledávací diagram publikací (Balaz et al., 2019)



Všechny studie v analýze byly retrospektivní deskriptivní případové studie. Do analýzy nebyla zařazena žádná prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie nebo prospektivní případová studie s kontrolní skupinou. Na základě výsledků získaných pomocí kontrolního mechanismu pro hodnocení případových studií (Institute of Health Economics, Alberta, Canada) (Moga et al., 2012) žádná ze studií nedosáhla maximálního hodnotícího skóre patnácti bodů. Jako studie s vysokou kvalitou metodiky (skóre 13 bodů) byly hodnocené následující studie: Rokosny et al., 2014; Tozzi et al., 2014 a Wang S., Wang M.S., 2017. Hodnocení střední kvality metodiky (skóre 11–12 bodů) získaly čtyři studie

(Berard et al., 2010; Hossny, 2014; Vo et al., 2015; Wan et al., 2019) a jako práce s nízkou kvalitou metodiky (skóre 10 a méně bodů) šest studií (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Nezakatgoo et al., 2018; Patel et al., 2015; Piccolo et al., 2015; Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Woo et al., 2010). Podrobné hodnocení kvality studií je uvedeno v **Obrazové a grafické příloze č. 8**. Celkový počet pacientů ve 13 studiích byl 597. Průměrný věk pacientů byl stanoven z 9 studií a byl 55.5 let; převažovali muži s podílem 53 % až 79 %. S výjimkou jedné publikace (Piccolo et al., 2015) byla ve všech 12 studiích uvedena indikace k léčbě podle Balaz a Björck klasifikace (Balaz, Björck, 2015) – 21 pacientů (4 %) bylo zařazeno v kategorii A, 513 (86 %) pacientů v kategorii B a 53 (10 %) pacientů v kategorii C. Většina, 563 (94 %) intervenovaných aneurysmat bylo symptomatických, přičemž nejčastější indikací pro léčbu byla prevence rizika krvácení, a to u 86 % případů.

Lokalizace aneurysmatu byla publikována ve všech studiích s výjimkou jedné (Nezakatgoo et al., 2018). Nejčastější byl výskyt aneurysma na paži horní končetiny (brachiocefalická a brachiobasilická AVF), a to u 289 (59 %) pacientů; aneurysma na předloktí horní končetiny se vyskytovalo u 205 (41 %) pacientů; u jednoho pacienta bylo popsáno aneurysma na dolní končetině.

Ve většině studií zařazených do metaanalýzy byl průměr léčené AAVF v souladu s navrženou definicí (Valenti, Mistry, Stephenson, 2014; Balaz, Björck, 2015) – dilatace lumen žilní stěny na minimálně 18 mm. Jedinou výjimkou byla práce autorů Tozzi et al. (2014), kde autoři definovali AAVF průměrem minimálně 15 mm. Průměr aneurysma indikované k terapii varíroval od 15 mm do 80 mm.

Doba vzniku aneurysmatu od založení AVF do operačního řešení byla v rozmezí 12 až 144 měsíců. Další důležité parametry jako přítomnost stenózy/okluze nebo popis tvaru aneurysmatu nebyly v publikacích dostatečně systematicky popsány.

Data ohledně stenózy centrálního žilního systému byla publikována v 6 studiích (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Patel et al., 2015; Tozzi et al., 2014; Vo et al., 2015; Wang S., Wang M.S., 2017; Woo et al., 2010), ve kterých byla stenóza potvrzená u 131 (21 %) pacientů; všechny nálezy stenózy centrálního

žilního systému byly řešeny endovaskulárně. Rutinní předoperační fistulografie k potvrzení stenózy centrálního žilního systému byla zaznamenána ve dvou studiích (Patel et al., 2015; Woo et al., 2010), což bylo asociováno s vyšším výskytem stenózy.

Terapeutickou modalitou ve všech 13 studiích zařazených do analýzy byla aneurysmorafie (rovněž uváděno jako aneurysmektomie nebo aneurysmoplastika). K provedení samotné aneurysmorafie bylo použito několik technik s využitím rozličných instrumentů zavedených do lumen aneurysmaticky změněné žíly k provedení resekce aneurysmatického vaku (**Obrazová a grafická příloha č. 7**). V 5 publikacích byla resekce provedená pomocí stapleru (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Piccolo et al., 2015; Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Tozzi et al., 2014; Vo et al., 2015) a ve 2 studiích byla stěna odvodné žíly po aneurysmorafii zesílená protetickou exoprotézou (ProVena Peripheral, BBraun Medical, Melsungen, Germany) (Berard et al., 2010; Rokosny et al., 2014).

Průměrný operační čas byl publikován v 6 pracích a jeho rozmezí bylo od 130 min. do 188 min., s průměrem 146 min.

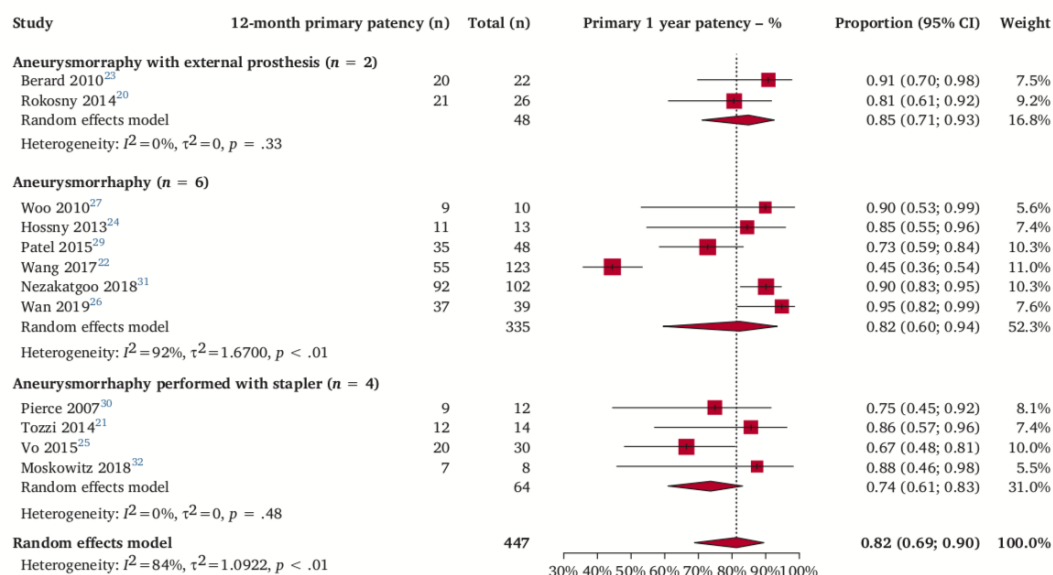
Podle typu operační techniky byla hemodialýza provedená přes upravenou AVF ihned po výkonu nebo pomocí dočasného centrálního žilního katetru do doby zhojení rekonstrukce. Ve většině studií, kde byla provedena hemodialýza pomocí upravené AVF ihned po výkonu, byl pro potřeby kanylace AVF použitý nerekonstruovaný úsek žilní části AVF (**Obrazová a grafická příloha č. 7**).

Pooperační sledování a průchodnost rekonstrukce nebyly popsány ve všech pracích koherentně a pro další analýzu bylo nutné některé studie adaptovat. Ve studii Vo et al. (2015) bylo pooperační sledování minimálně 10 měsíců u 75 % pacientů, proto celkový počet pacientů zahrnutých v 10 měsících byl použit rovněž pro analýzu ve 12 měsících. V práci autorů Tozzi et al. (2014) bylo 100 % sledování s mediánem 16.5 měsíců (IQR 14–20.5 měsíců), proto byl pro analýzu průchodnosti ve 12 měsících použit celkový počet všech pacientů zařazených do studie. V publikaci autorů Nezakatagoo et al. (2018) bylo období sledování v rozmezí 7 až 95 měsíců, proto bylo rozhodnuto zahrnout do analýzy všechny pacienty z této studie s vědomím, že malé procento pacientů nedosáhlo sledování 12 měsíců. V práci Piccolo et al. (2015) byla publikovaná průchodnost

jen v 6 měsících, proto byla tato práce vyřazená z analýzy průchodnosti. Ve všech zbývajících publikacích byla primární průchodnost ve 12 měsících publikována, nebo ji bylo možné vypočítat.

Ve 12 pracích byla primární průchodnost v jednom roce od výkonu v rozmezí 67 % až 100 %, s výjimkou publikace autorů Wang S. a Wang M.S. (2017), kteří publikovali primární průchodnost jen 45 %; po endovaskulární terapii byla primární asistovaná průchodnost v jednom roce 96 %. Společná primární průchodnost ve 12 měsících byla 82 % (95 % CI 69–90 %, 12 studií,  $I^2 = 84$  %,  $p < 0.01$ ), i když při vykazování výsledků byla identifikována značná heterogenita. Při analýze různých technik aneurysmorafie nebyl nalezen rozdíl v primární průchodnosti ve 12 měsících: aneurysmorafie s exoprotézou 85 % (95 % CI 71–93 %, 2 studie,  $I^2 = 0$  %,  $p = 0.33$ ), aneurysmorafie s použitím stapleru 74 % (95% CI 61–83 %, 4 studie,  $I^2 = 0$  %,  $p = 0.48$ ) a aneurysmorafie bez použití stapleru a exoprotézy 82 % (95% CI 71–93 %, 6 studií,  $I^2 = 92$  %,  $p < 0.01$ ) (**Graf č. 6**).

**Graf č. 6** Lesní graf pro primární průchodnost po aneurysmorafii ve 12 měsících

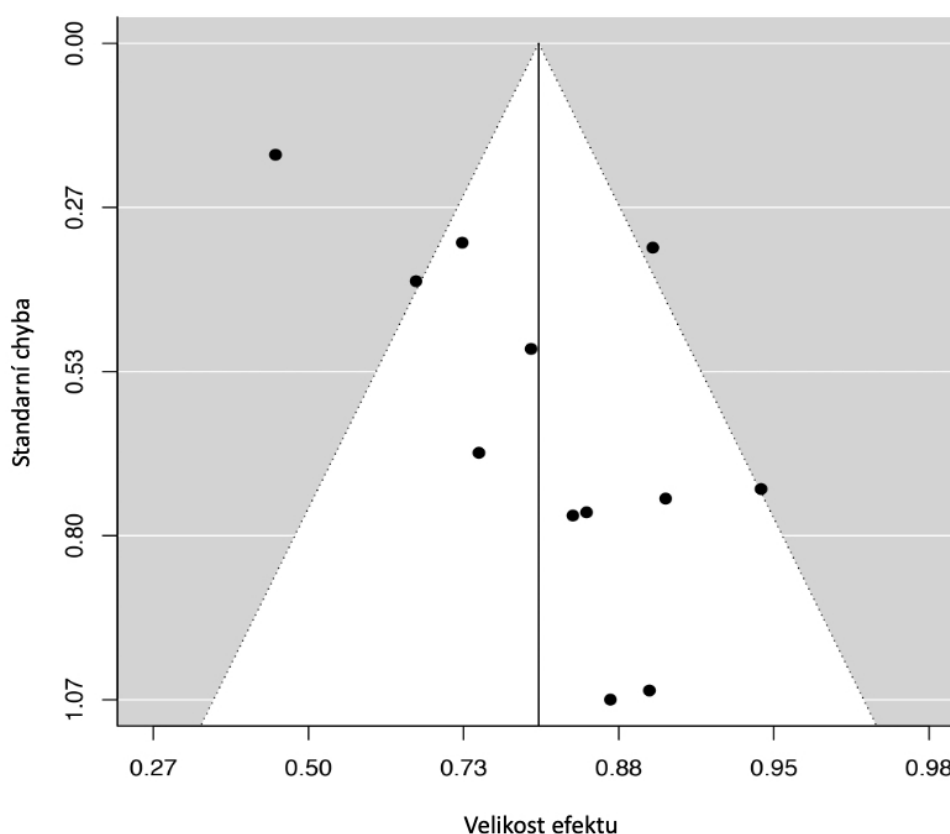


Pro identifikaci prediktorů velikosti efektu mezi studiemi byla provedená metaregrese. Byl vytvořen model smíšených efektů s omezenou maximální pravděpodobností a následujícími jednotlivými modifikátory: typ techniky (exoprotéza, stapler, jiná), rok publikace, kvalita studie a velikost souboru.



Z uvedených modifikátorů byla jenom velikost souboru signifikantním modifikátorem ( $R^2 = 31 \%$ ,  $p = 0.05$ ). Možné publikační zkreslení ve smyslu absence menších studií publikujících nižší průchodnost bylo patrné z inspekce trychtýřového grafu (**Graf č. 7**) a bylo potvrzeno statistickou analýzou Eggerovým testem ( $p = 0.007$ ).

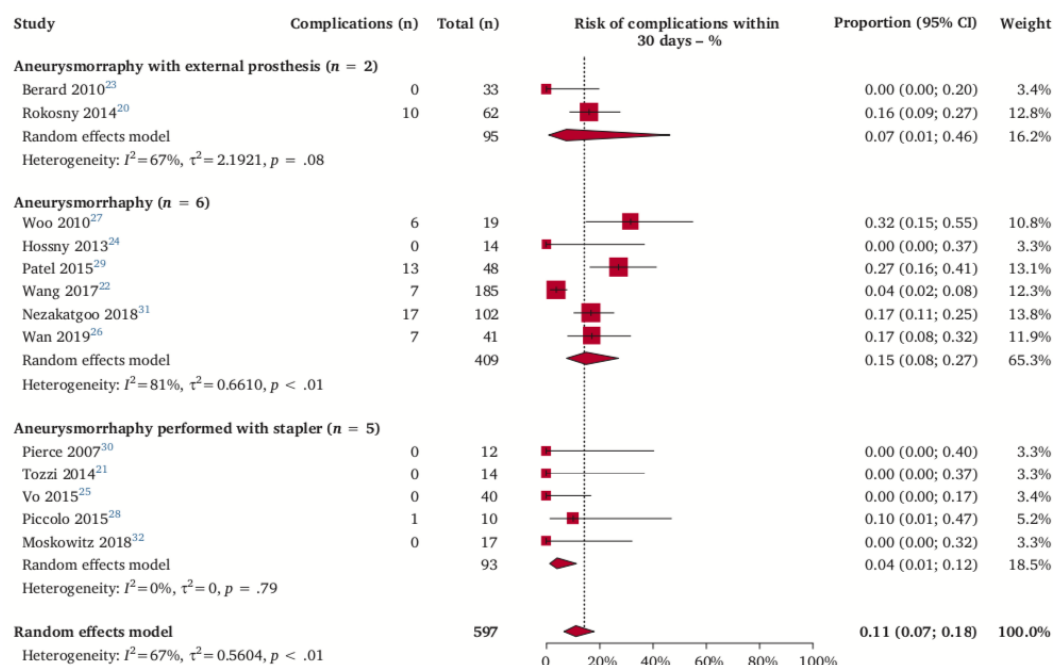
**Graf č. 7** Trychtýřový graf pro vizuální inspekci možného publikačního zkreslení pro výsledky průchodnosti ve 12 měsících, graf ukazuje potenciální absenci menších studií uvádějících nižší průchodnost



Pooperační komplikace byly uvedeny v osmi studiích (Berard et al., 2010; Nezakatgoo et al., 2018; Patel et al., 2015; Piccolo et al., 2015; Rokosny et al., 2014; Wan et al., 2019; Wang S., Wang M.S., 2017; Woo et al., 2010). Včasná pooperační komplikace (do 30 dnů od výkonu) byla zaznamenána celkově u 20 (3 %) pacientů. Nejčastější komplikací byl pooperační hematoma, který se vyskytoval u 14 (2 %) pacientů. U dvou (0.3 %) pacientů vznikala akutní trombóza rekonstrukce. Ve skupině pacientů po aneurysmorafii s exoprotézou ( $n = 95$ ), byla do 30 dnů prokázána do infekce u 1 (1 %) pacienta. Pozdní

pooperační komplikace (nad 30 dnů od operace) byly reportovány v 6 pracích (Berard et al., 2010; Nezakatgoo et al., 2018; Patel et al., 2015;; Rokosny et al., 2014; Wan et al., 2019; Woo et al., 2010) a vyskytly se u 42 (7 %) pacientů. Byly zaznamenány 2 (2 %) pozdní infekce exoprotézy ve skupině pacientů po aneurysmorafii s exoprotézou (n = 95), 7 (1 %) pozdních trombóz rekonstrukce a 1 případ kožní nekrózy. Celkově byl výskyt komplikací 11 % (95 % CI 7–18 %, 13 studií,  $I^2 = 67 \%$ ,  $p < 0.01$ ). Výskyt komplikací byl ve všech skupinách rozdělených podle techniky výkonu podobný: aneurysmorafie s exoprotézou 7 % (95 % CI 1–46 %, 2 studie,  $I^2 = 67 \%$ ,  $p = 0.08$ ), aneurysmorafie s použitím stapleru 4 % (95 % CI 1–2 %, 5 studií,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.79$ ) a aneurysmorafie bez exoprotézy a bez použití stapleru 15 % (95 % CI 8–27 %, 6 studií,  $I^2 = 81\%$ ,  $p < 0.01$ ) (Graf č. 8).

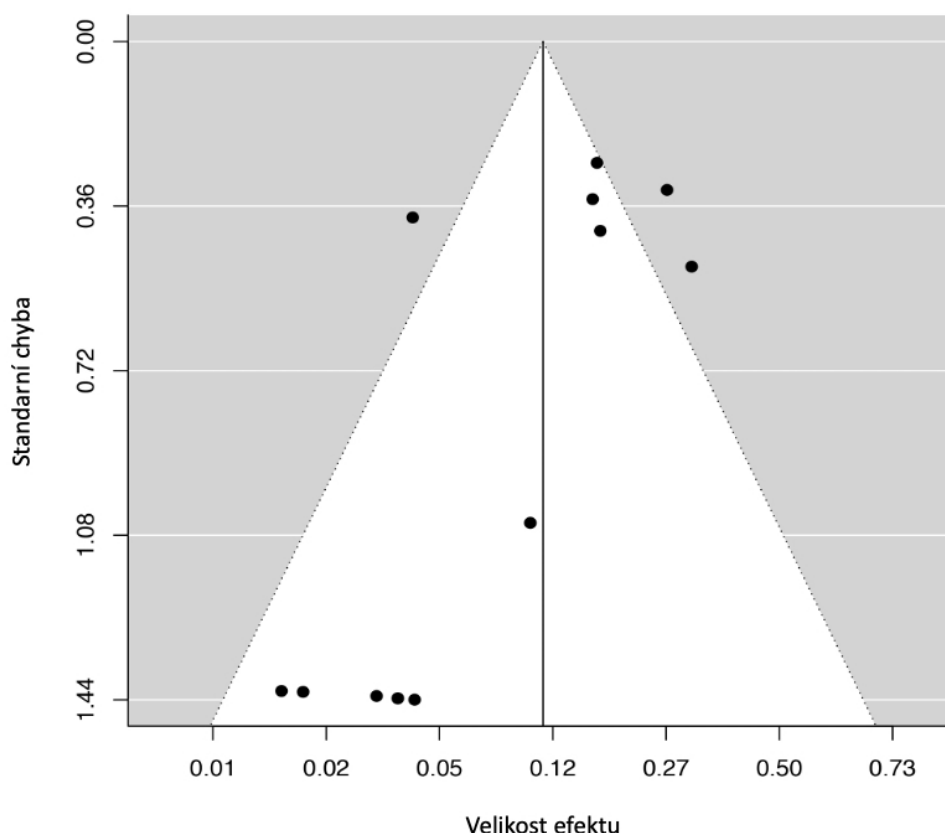
**Graf č. 8** Lesní graf pro výskyt komplikací po aneurysmorafii



Pro identifikaci prediktorů velikosti efektu mezi studiemi byla provedená metaregrese. Byl vytvořen model smíšených efektů s omezenou maximální pravděpodobností a následujícími jednotlivými modifikátory: typ techniky (exoprotéza, stapler, jiná), rok publikace, kvalita studie a velikost souboru. Žádný prediktor nebyl identifikován. Absence menších studií publikujících vyšší výskyt

komplikací byl patrný z inspekce trychtýřového grafu (**Graf č. 9**), i když statistickou analýzou Eggerovým testem nebylo potvrzeno signifikantní publikační zkreslení ( $p = 0.057$ ).

**Graf č. 9** Trychtýřový graf pro vizuální inspekci možného publikačního zkreslení pro výsledky komplikací po aneurysmorafii, graf ukazuje potenciální absenci menších studií uvádějících vyšší výskyt komplikací



Průměrná délka hospitalizace byla publikována v 7 pracích, přičemž spojením těchto průměrů byla celková průměrná doba hospitalizace 1.8 dne. Jenom 1 publikace uvádí, že pacienti byli léčeni v ambulantním režimu bez nutnosti hospitalizace (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018).

Informace ohledně rekurence aneurysmatu byla dostupná ve všech pracích s jedinou výjimkou (Wang S., Wang M.S., 2017). Ve 12 publikacích, kde byla informace dostupná, byl zaznamenán výskyt aneurysmatu v průběhu sledování u 11 pacientů ze 434 (3.0 %); všech těchto 11 pacientů bylo ve 3 studiích, kde byla provedená aneurysmorafie s použitím stapleru (Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Vo

et al., 2015) nebo bez použití exoprotézy a stapleru (Nezakatgoo et al., 2018). Ve skupině pacientů léčených aneurysmorafií s exoprotézou nebyla recidiva aneurysma zaznamenána.

## 7 Diskuse

Předkládaná práce je komponovaná ze tří částí a představuje souhrn práce na poli aneurysmatu AVF za období 13 let. Předcházející kapitoly jsou rozdělené podle jednotlivých částí výzkumu, ale vzhledem ke komplexnosti tématu je diskuse pro všechny části společná.

Management asymptomatického aneurysmatu AVF je zejména konzervativní; mezinárodní doporučení navrhuji nekomplikované aneurysma nekanylovat a využívat nedilatované segmenty AVF (Lok et al., 2020; Padberg, Calligaro, Sidawy, 2008; Schmidli et al., 2018; Vascular Access Work Group, 2006).

Symptomatická AAVF se projevuje bolestí, infekcí přilehlé kůže, prolongovaným krvácením po hemodialýze, rizikem krvácení v důsledku poruchy kožního krytu, které může být v některých případech fatální komplikací. Mezi další neméně závažné komplikace patří neadekvátní průtok (nízký, nebo vysoký). V případě symptomatické AAVF mezinárodní doporučení, včetně doporučení Evropské společnosti pro cévní a endovaskulární chirurgii (EJVES) z roku 2018 sice navrhuji zvážení intervencí, ale nekonkretizují, jaký typ intervence by měl být indikován (Lok et al., 2020; Padberg, Calligaro, Sidawy, 2008; Schmidli et al., 2018; Vascular Access Work Group, 2006).

I když od první publikace týkající se řešení aneurysmatu cévního přístupu uplynulo 47 let (Hashmonai et al., 1973) a počet relevantních studií je omezený, bylo publikováno několik možností léčby. V současné době je známo 5 intervenčních modalit: aneurysmorafie (taktéž popisovaná jako aneurysmektomie nebo aneurysmoplastika), plikace, resekce se substitucí, ligace a endovaskulární terapie. Doposud ale není k dispozici prospektivní randomizovaná studie, rovněž tak zatím nebyla publikována srovnávací analýza jednotlivých terapeutických modalit, a proto chybí jasná doporučení pro invazivní terapii aneurysmat AVF.

V roce 2007 jsme jako první zavedli do klinické praxe novou metodu řešení AAVF – aneurysmorafii s implantací exoprotézy – ProVena Peripheral (BBraun Medical, Melsungen, Německo).

Bylo prokázáno, že implantace exoprotézy (externí podpory) snižuje smykové napětí cévní stěny, čím snižuje turbulentní krevní tok, poškození endotelu a tvorbu nástěnných trombů (Barra et al., 1986; Meguro et al., 2000). Myšlenka použití exoprotézy pro naši techniku byla inspirována použitím exoprotézy v chirurgii periferních bypassů na některých zahraničních pracovištích, kde exoprotéza umožnila využít i varikózně změněné žíly jako cévní náhradu; i když v době zavedení naší techniky, nebyla dostupná žádná relevantní publikace. Arvela et al. prokázali dobrou průchodnost rekonstrukce, ale z výsledků studie (vzhledem k absenci kontrolní skupiny) není zřejmé, zda právě implantace exoprotézy může zlepšovat průchodnost rekonstrukce (Arvela et al., 2009). V terapii aneurysmatu AVF do doby zahájení této práce externí podpora použitá nebyla. První mezinárodní publikace ohledně této nové techniky – aneurysmorafie s exoprotézou, použité u čtyř pacientů, byla reportována naším týmem v roce 2008 (Balaz et al., 2008).

Vzhledem ke komplikovanému dosažení uniformního rozměru upravované žíly při samotné resekci vaku aneurysmatu, jsme hledali možnosti řešení tohoto problému. Pro ulehčení výkonu a dosažení uniformního rozměru resekované žíly byl naším týmem navržen a následně vyroben nový chirurgický nástroj – aneurysmorafická svorka (BalRok clamp).

V první části této práce byla provedena analýza dlouhodobé průchodnosti AVF a zhodnocení komplikací po výkonu na kohortě 62 pacientů. Primární asistovaná průchodnost naší techniky (80 % ve 12 měsících) je srovnatelná s výsledkem primární asistované průchodnosti publikované Berardem et al. (2010), kde byla uvedená technika použita na souboru 33 pacientů. Další publikace týkající se aneurysmorafie s použitím exoprotézy doposud publikovány nebyly.

Systematický přehled a metaanalýza, které jsou součástí třetí části předkládané práce, identifikovaly 13 studií týkajících se terapie AAVF. Ve všech pracích byla léčebnou metodou aneurysmorafie (také popisovaná jako parciální aneurysmorafie nebo aneurysmektomie). Ve 12 pracích byla primární průchodnost v jednom roce od výkonu v rozmezí 67 % až 100 %, s výjimkou publikace autorů Wang S. a Wang M.S. (2017), kteří publikovali primární

průchodnost jen 45 %. Na rozdíl od nízké primární průchodnosti byla primární asistovaná průchodnost ve zmiňované publikaci po endovaskulární terapii 96 % v jednom roce. Vysvětlením nízké primární průchodnosti a na druhou stranu excelentní primární asistované průchodnosti v této práci jsou přísná indikační kritéria pro fistulografii a následnou endovaskulární angioplastiku (stenóza více než 50 % lumen) (Wang S., Wang M.S., 2017).

Z technického hlediska byly aneurysmorafie zařazené do metaanalýzy provedené s použitím exoprotézy, s použitím stapleru nebo bez použití exoprotézy a stapleru. Metaanalýza prokázala srovnatelnou primární průchodnost ve 12 měsících u jednotlivých technik: aneurysmorafie s exoprotézou 85 %, aneurysmorafie s použitím stapleru 74 % a aneurysmorafie bez použití stapleru a exoprotézy 82 %, i když při vykazování výsledků byla identifikována značná heterogenita. Na základě uvedeného lze konstatovat, že pozitivní vliv implantované exoprotézy na průchodnost nebyl jasně prokázán.

Jednou z výhod aneurysmorafie s exoprotézou je, že umožňuje ošetřit v jedné době i rozsáhlé (vícečetné) aneurysmata nativní AVF. Průměrný maximální diametr aneurysmat léčených v naší studii byl  $34.4 \pm 7.33$  (20–55) mm a průměrný počet léčených aneurysmat byl  $2.33 \pm 0.57$  (1–3). Diametr aneurysmat indikovaných k terapii ve studiích zařazených do metaanalýzy varíroval od 15 mm do 80 mm, což poukazuje na možnost uplatnění aneurysmorafie i při rozsáhlých nálezech.

Většina výkonů v naší práci byla vzhledem k uvedenému rozsahu provedená v celkové anestezii, což může být chápáno jako limitace této metody. U polymorbidních pacientů lze ale výkon provést ve svodné anestezii v kombinaci s analgosedací (podmínkou je erudovaný anesteziolog se zkušeností ve svodné anestezii). Další možností je provedení aneurysmorafie vždy jen na jednom aneurysmatu, tedy výkon v několika krocích, kdy lze zvážit jen lokální anestezii. Z naší zkušenosti je tento postup při nálezu více než jednoho aneurysmatu suboptimální. Chirurg je limitovaný maximální povolenou dávkou lokálního anestetika a ze strany pacientů jsou tyto výkony vnímány nekomfortně. Další nevýhodou tohoto postupu je nutnost opakování výkonu, opakované hospitalizace a nevýhody s tím spojené (riziko nozokomiální infekce, finanční náklady atd.).

Často diskutovaným problémem je zavedení dočasného hemodialyzačního katétru po úpravě aneurysmaticky změněné AVF, a to do doby zhojení rekonstrukce. V tomto kontextu je důležitým faktorem rozsah samotného výkonu. V případě, že na AVF zůstane dostatečný úsek intaktního žilního ramene, kde nebyla aneurysmorafie provedená, je možné uvedenou část využít pro kanylaci s minimálním rizikem krácení z úpravné části a není nutná implantace dočasného dialyzačního katétru. Z metaanalýzy vyplývá, že hemodialyzační katétr byl po výkonu používán u většiny pacientů v 7 studiích (Berard et al., 2010; Hossny, 2014; Patel et al., 2015; Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Rokosny et al., 2014; Vo et al., 2015; Woo et al., 2010) po dobu čtyř týdnů. Ve zbývajících studiích byla hemodialýza provedená pomocí rekonstruované AVF ihned v pooperačním období, resp. 24 hodin po výkonu. Jednalo se o studie, kde byla k rekonstrukci využita aneurysmorafie s použitím stapleru (Moskowitz, Fakhoury, James, 2018; Piccolo et al., 2015; Tozzi et al., 2014), nebo byla ke kanylaci využita intaktní část AVF (Wang S., Wang M.S., 2017). Většina autorů využívajících aneurysmorafii pomocí stapleru se domnívá, že v kontextu rizika krvácení při kanylaci pro potřeby hemodialýzy je sutura upravené žíly pomocí stapleru superiorní ve srovnání s prostou suturou. Tato otázka ale nebyla potvrzená a benefit použití stapleru by měl být zkoumán v dalších studiích. Zajímavou techniku z hlediska kanylace popsali Nezakatgoo et al. (2018), kde byla žilní část upravené AVF rotována o 90° a mobilizována do nově vytvořeného podkožního tunelu, což umožnilo kanylaci po 24 hodinách. Ve studiích zařazených do metaanalýzy ale nebyly detailní informace o rozsahu výkonu a možnosti kanylace intaktního úseku AVF systematicky popsány. Dle našich zkušeností je ze strany dialyzačních center obava z okamžité kanylace po výkonu, a to vzhledem k přítomnosti čerstvé rány v průběhu AVF a riziku krvácení. A proto je u většiny pacientů, i přes doporučení chirurga, zaveden dočasný dialyzační katetr. Vzhledem k uvedenému se u většiny našich pacientů přikláníme k vyřešení všech aneurysmat najednou v celkové (resp. ideálně svodné) anestezii, i s vědomím nutnosti implantace dočasného dialyzačního katétru – to je nesporně nevýhodou této techniky. Po výkonu doporučujeme kanylaci upravené AVF po 4 týdnech (resp. po definitivním zhojení ran), do té doby je hemodialýza prováděná



přes katétr. V průběhu sledování našich pacientů nebyly zaznamenány komplikace týkající se dočasného dialyzačního katétru. Předpokládáme, že doba 4 týdnů je natolik krátká, že nedojde ke změnám v centrálním žilním řečišti a vzniku stenóz nebo vzniku infekce. Pokud jde o kanylaci samotné upravené AVF, rovněž nebyly registrovány potíže s kanylací, a to navzdory přítomnosti exoprotézy.

Další diskutovanou otázkou techniky aneurysmorafie s exoprotézou s ohledem na riziko infekce je použití umělé cévní exoprotézy. Klinické známky infekce se v naší studii vyskytly u 3 pacientů (4.5 %) a jen u jednoho pacienta byla infekce potvrzená mikrobiologicky. Ve studii, kde byla použita totožná technika u 33 pacientů, nebyla infekce zaznamenána (Berard et al., 2010). U všech pacientů v našem souboru se infekce projevila do 3 měsíců od operace – tedy v době, kdy nedošlo k plné integraci exoprotézy do zevní části žilního ramene AVF. V delším období již nebyla infekce zaznamenána. Vysvětlujeme si to tím, že po několika měsících dojde k plnému překrytí exoprotézy jizevnatou tkání a exoprotéza je plně integrovaná do žilní stěny. Výhodou exoprotézy je zevní zesílení žilní stěny, přičemž krevní tok zůstává v kontaktu s nativní žilní částí AVF, což je nesporná výhoda ve srovnání s použitím umělé cévní náhrady, která je z hlediska infekce výrazně rizikovější.

Důležitým sledovaným parametrem po rekonstrukci AAVF je recidiva aneurysma. V průběhu sledování pacientů v naší studii (průměr sledování 14.6 měsíců), nedošlo k rekurenci aneurysmat na upravené části AVF. Podobně ve studii Berarda et al. (2010) (průměr sledování 12 měsíců) nebyla recidiva aneurysmat reportována. V naší klinické praxi jsme ale v horizontu několika let po výkonu (mimo sledované období studie) recidivu aneurysmat u několika pacientů pozorovali. Zda můžou mít na tomto pozorování podíl opakované kanylace upravené žíly nebo jiné mechanismy, nelze nyní hodnotit a mělo by to být předmětem další studie. Z výsledků provedené metaanalýzy je zřejmé, že ve skupině pacientů léčených aneurysmorafií s exoprotézou nebyla zaznamenána recidiva aneurysma; všech 11 případů recidivy bylo popsáno u pacientů léčených jinou technikou – aneurysmorafie s použitím stapleru (Pierce, Thomas, Fenton, 2007; Vo et al., 2015) nebo aneurysmorafie bez stapleru a bez exoprotézy s 90° rotací (Nezakatgoo et al., 2018). Z uvedeného se zdá, že implantovaná exoprotéza

může zamezovat recidivě aneurysmat po výkonu. Jak velký vliv použití exoprotézy má, vzhledem k relativně malému počtu pacientů a limitovanému sledování ve dvou publikovaných studiích, zatím není možné přesně stanovit.

Pokud jde o shrnutí použití, resp. nepoužití exoprotézy, nabízí se otázka, zda implantace exoprotézy přináší benefit ve smyslu zlepšení průchodnosti a zamezení vzniku aneurysmat, nebo naopak jen zvyšuje riziko infekčních komplikací. Výsledky aneurysmorafie se zevní podporou, nebo bez ní, s ohledem na zlepšení průchodnosti, jsou srovnatelné – pozitivní efekt implantované exoprotézy na zlepšení průchodnosti AVF nebyl prokázán. Z pohledu zamezení recidivy se zdá, že by implantace exoprotézy mohla toto riziko snížit, musíme ale brát v potaz relativně malý počet pacientů a limitované sledování. Lze tedy shrnout, že otázka rizika vs. benefitu exoprotézy prozatím nebyla dostatečně objasněná. Vzhledem k uvedenému byla naším týmem navržena a v lednu 2018 zahájena prospektivní multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie – AVAH trial (Aneurysmorrhaphy of Vascular Access for Haemodialysis, <https://www.clinicaltrials.gov>, identifikační číslo studie: NCT03262467). Cílem této studie je porovnat výsledky aneurysmorafie s použitím a bez použití exoprotézy, a to zejména v kontextu průchodnosti, recidivy aneurysmatu a pooperačních komplikací. Výsledky by měly dát odpověď na klinicky důležitou otázku, zda implantace exoprotézy po aneurysmorafii přináší benefit, nebo jenom zvyšuje riziko infekčních komplikací bez ovlivnění průchodnosti a recidivy aneurysma. Do té doby nelze implantaci exoprotézy po aneurysmorafii jednoznačně doporučit.

Analogicky k léčbě aneurysmat tepenného systému se i v terapii AAVF nabízí využití endovaskulární terapie – implantace stentgraftů. Překvapivým zjištěním systematického přehledu a metaanalýzy je, že žádná ze studií zařazených do metaanalýzy nevyužívala k terapii AAVF endovaskulární implantaci stentgraftů jako další možnou léčebnou modalitu. I když systematický přehled identifikoval několik prací využívajících implantaci stentgraftu, tyto studie nebyly na základě inkluzních a exkluzních kritérií do metaanalýzy zařazené. Zdá se, že hlavním problémem rutinního využití této techniky je nutnost dostatečně dlouhé kotvící zóny, což při tortuositě a komplikované morfologii

některých AAVF není technicky možné. Mezi další úskalí této léčby patří vyšší riziko infekce, vznik pseudoaneurysmatu, fraktury a desintegrace stentgraftu. Z hlediska kanylace pro účely hemodialýzy se zdá být tato terapeutická možnost suboptimální a nelze přehlédnout signifikantně vyšší ekonomickou zátěž. Vzhledem k uvedenému se zdá, že terapie AAVF pomocí implantace stentgraftů je aktuálně využívána jen u limitovaného počtu pacientů, a proto v současné době nejsou k dispozici relevantní data, která by umožnila zařazení této léčebné metody do zmiňované metaanalýzy.

Dalším tématem, kterému se předkládaná práce věnuje, je vysoko-průtokové aneurysma AVF. Jak bylo zmíněno, cévní přístup může způsobovat cévním přístupem indukovanou ischemii končetiny, ale také může vést k systémovým změnám v kardiovaskulárním systému.

První studie předkládané práce byla fokusovaná na to, zda aneurysmorafie změní průtok v AVF, a druhá studie analyzovala, zda snížení průtoku v AVF ovlivní remodelaci srdečních oddílů.

V naší první práci na souboru 62 pacientů léčených aneurysmorafií AVF bylo poměrně vysoké procento pacientů indikovaných k výkonu pro AAVF s vysokým průtokem. Jak vysoký průtok v AVF může mít pro pacienta negativní důsledky, je vysoce individuální, a proto také neexistuje jasně stanovená hranice zvýšeného průtoku v AVF. V naší první studii byla hranice zvýšeného průtoku stanovena na  $Q_a > 2.500$  ml/min. V této podskupině pacientů byl potvrzen pozitivní efekt aneurysmorafie na pokles průtoku v AVF – statisticky významný pokles průtoku ze  $3.968 \pm 1.923$  ml/min před výkonem na  $1.771 \pm 843$  ml/min po výkonu ( $p < 0.001$ ). Ve studii Berarda et al. (2010), kde byla také použita aneurysmorafie s exoprotézou, bylo pro vysoký průtok v AVF léčeno 16 pacientů; 14 pacientů bylo řešeno aneurysmorafií s implantací exoprotézy a standardní anastomózou koncem ke straně a 2 pacienti byli léčeni aneurysmorafií s implantací exoprotézy, ligací arteria radialis nad anastomózou a novou anastomózou koncem ke konci. U 12 pacientů došlo k poklesu průtoku pod 1.200 ml/min, u zbylých 4 pacientů (ze skupiny se standardní technikou, s  $Q_a$  nad 3.000 ml/min před výkonem) nedošlo po výkonu k poklesu pod 1.500 ml/min a byli indikováni k reoperaci. Autoři proto aneurysmorafií

s exoprotézou nedoporučují pro řešení AAVF s průtokem nad 2.500 ml/min (Berard et al., 2010). V našem souboru pacientů léčených pro vysoko-průtokové aneurysma AVF vyžadovali reoperaci 2 pacienti – 1 s brachiobasilickým AVF a 1 s brachiocefalickým AVF. U obou pacientů byla navíc předoperačně přítomná dilatace arteria brachialis. V obou případech byla primárně provedena aneurysmorafie s implantací exoprotézy, ale bez redukce nebo translokace anastomózy.

Zde je na místě otázka, zda se na snížení průtoku v AVF po výkonu podílí více samotná aneurysmorafie odvodné žíly, nebo redukce, resp. translokace původní anastomózy. Myslíme si, že snížení průtoku v AVF je kombinací obou zmiňovaných mechanismů a závisí jak na předoperační morfologii AVF (přívodné tepny, anastomózy i odvodné žíly) tak na vstupní hodnotě průtoku v AVF. V tomto ohledu je nutný další výzkum, přičemž přínosné může být matematické modelování průtoku v AVF.

Na základě předběžných výsledků pacientů operovaných pro vysoko-průtokové aneurysma AVF v první polovině studie a nutnosti reoperace 2 zmiňovaných pacientů byla naše strategie v průběhu let upravená. U vysoko-průtokových AVF na paži doporučujeme translokaci původní anastomózy na tepny předloktí (arteria radialis nebo arteria ulnaris v oblasti kubity) a u vysoko-průtokových AVF na předloktí doporučujeme redukci anastomózy nebo vytvoření nové anastomózy s adekvátním diametrem (5–6 mm). Berard et al. (2010) doporučují u pacientů s vysoko-průtokovou AVF na paži transpozici anastomózy na tepny předloktí, což je ve shodě s postupem preferovaným naším týmem. Pokud jde o vysoko-průtokovou AVF na předloktí, Berard et al. (2010) doporučují ligaci arteria radialis a provedení anastomózy koncem ke konci; nezbytnou podmínkou je ale přítomnost intaktního palmárního oblouku. V našem souboru pacientů tato technika nebyla nikdy použita (ligaci patentní aretrie radialis považujeme za relativně mutilující výkon), naším týmem je favorizován méně invazivní výše popsáný postup.

Z našich zkušeností se jako významný rizikový faktor selhání redukce průtoku po operaci zdá být předoperační dilatace přívodné tepny (zejména arteria brachialis), tato teorie je předmětem dalšího výzkumu našeho týmu.

Významná část práce byla věnována remodelaci srdečních oddílů po aneurysmorafii s exoprotézou. Jak bylo zmíněno, cévní přístup pro hemodialýzu zvyšuje srdeční výdej, což může vést k excentrické hypertrofii levé komory a to může být klíčovým faktorem v rozvoji kongestivního selhání srdce u hemodialyzovaných pacientů (Wasse, Singapuri, 2012).

V minulosti několik publikací (Aitken et al., 2015; Unger et al., 2004; van Duijnhoven, 2001) potvrdilo pozitivní vliv ligace AVF na remodelaci srdce. Podle našich informací je druhá část předkládané práce první studií, která analyzovala efekt snížení průtoku v aneurysmaticky změněné AVF na remodelaci srdce. Na rozdíl od ligace AVF je výhodou aneurysmorafie s použitím exoprotézy snížení průtoku v AVF při zachování cévního přístupu pro potřeby hemodialýzy, a to současně při výborné dlouhodobé průchodnosti AVF s minimálním výskytem periprocedurálních komplikací (Berard et al., 2010; Rokosny et al., 2014).

Prokázali jsme, že efekt redukce průtoku v AVF ve smyslu pozitivní remodelace srdce závisí na hodnotě předoperačního kardiálního indexu, ale není závislý na hodnotě předoperačního průtoku v AVF. Redukce průtoku v AVF měla za důsledek pokles enddiastolického rozměru levé komory, hmotnosti levé komory, rozměru levé i pravé síně a plicního tlaku, ale jen ve skupině pacientů se zvýšeným kardiálním indexem před výkonem ( $CI > 3.9 \text{ l/min/m}^2$ ). Vysvětlením tohoto pozorování může být rozdílná odpověď systémové cévní rezistence na redukcí průtoku v AVF.

Práce publikované v minulosti prokázaly, že ligace AVF vede k poklesu diametru a hmotnosti levé komory po výkonu (Aitken et al., 2015; Unger et al., 2004; van Duijnhoven, 2001). Výsledky naší studie ale ukazují, že efekt redukce průtoku v AVF na remodelaci srdce není přítomen u všech pacientů. Prokázali jsme, že tento pozitivní efekt je závislý na hodnotě kardiálního indexu před výkonem, ale nezávisí na hodnotě průtoku v AVF před operací. Tento závěr je v souladu s nálezem studie provedené u pacientů, kteří podstoupili uzávěr AVF po úspěšné transplantaci ledviny (van Duijnhoven, 2001), kdy velikost redukce hmotnosti levé komory nebyla závislá na průtoku v AVF, ale korelovala se vstupní hodnotou diametru a hmotnosti levé komory. V naší práci byla vstupní hodnota diametru levé komory asociována s kardiálním výdejem, ale bez vztahu

k průtoku v AVF. Z uvedeného se domníváme, že dilatace levé komory je důsledkem zvýšeného srdečního výdeje, a ne zvýšeného průtoku v AVF.

Vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním výdejem, resp. indexem je podle některých literárních zdrojů nelineární (Aitken et al., 2015; Basile et al., 2008). Na rozdíl od předchozích prací jsme pozorovali lineární vztah mezi průtokem v AVF a kardiálním indexem, ale s vysokou variabilitou hodnoty kardiálního indexu při stejné hodnotě průtoku v AVF. Tento náález může být vysvětlený různým stupněm systémové vasokonstrikce, resp. vasodilatace jako odpovědi na vytvoření AVF. Ve skupině pacientů se zvýšeným kardiálním indexem před operací (hCI) byla navzdory podobnému průtoku v AVF (ve srovnání se skupinou nCI) pozorována nižší celková cévní rezistence a vyšší kardiální index. Ve skupině pacientů s normálním kardiálním indexem (nCI) způsobil operační výkon pokles systémové cévní rezistence jako odpověď na zvýšení rezistence v AVF a tím se celková cévní rezistence a kardiální výdej nezměnily. Na rozdíl od tohoto pozorování ve skupině pacientů se zvýšeným kardiálním indexem (hCI) se systémová cévní rezistence po výkonu nezměnila. Kompenzačně ale byl u těchto pacientů pozorován vzestup v celkové cévní rezistenci, což bylo doprovázeno poklesem kardiálního indexu. Důležitost systémové cévní odpovědi pozorována v naší studii je v souladu s prací Ungera et al. (2002), ve které pokles diametru a hmotnosti levé komory po uzávěru AVF byl predikovaný akutním vzestupem celkové cévní rezistence a středního krevního tlaku v průběhu pneumatické komprese AVF. V další studii (Unger et al., 2004) autoři pozorovali, že změna diastolického tlaku (který je spojený se systémovou cévní rezistencí) 24 hodin po uzávěru AVF, je negativně asociovaná s hmotností levé komory. Na základě uvedených zjištění se zdá, že k remodelaci levé komory dochází jen v případě, kdy zvýšení celkové cévní rezistence (po redukci, resp. ligaci AVF) není kompenzováno poklesem systémové cévní rezistence.

Neschopnost zvýšit systémovou cévní rezistenci jako odpověď na vysoký průtok v AVF a neschopnost snížit systémovou cévní rezistenci jako odpověď na zvýšenou rezistenci v AVF po redukci průtoku, resp. uzávěru AVF, naznačuje vasomotorickou dysfunkci u pacientů se zvýšeným kardiálním indexem. Jedním z mechanismů ovlivňujících vasomotorickou funkci je anémie, která snižuje

systémovou cévní rezistenci (Anand, 2008) a může vést k hyperkinetickému selhávání srdce (Mehta, Dubrey, 2009). I když v naší studii byl zaznamenán vzestup hodnot hemoglobinu ve skupině pacientů se zvýšeným kardiálním indexem, vzestup hemoglobinu signifikantně nezvýšil systémovou cévní rezistenci a adjustace pro hemoglobin neměla vliv na pokles rozměru levé komory v této skupině pacientů. Rovněž nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve vstupní antihypertenzní terapii mezi skupinami, proto se domníváme, že vasodilatační medikace není odpovědná za fenomén abnormální vaskulární reaktivity. Dalším mechanismem, který může vysvětlit abnormální vaskulární reaktivitu, je autonomní dysfunkce, která je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin častá (Salman, 2015); autonomní dysfunkce ale v naší studii hodnocená nebyla.

Naše analýza vlivu snížení průtoku v AVF na remodelaci srdce má nepochybně své limitace. Za hlavní limitaci považujeme relativně nízký počet pacientů. Na druhou stranu se jedná o první studii hodnotící vliv redukce průtoku v AVF na remodelaci srdce. Za další limitace považujeme: a) metodu neinvazivního sledování hemodynamických dat, kde je nepochybně větší variabilita ve srovnání s invazivní diagnostikou; b) délku sledování po výkonu, která byla relativně krátká a nebylo možné zhodnotit dlouhodobý vliv redukce průtoku v AVF; c) absenci monitorování symptomů srdečního selhání a funkční kapacity – nebylo tedy možné zhodnotit vliv redukce průtoku v AVF na uvedené parametry; d) nehodnocení dynamiky srdečních biomarkerů, které by mohly přinést další poznatky v remodelaci srdce.

Klinickým impaktem předkládané práce je objasnění indikačních kritérií pro terapii aneurysmatu AVF. Důležitou otázkou v klinické praxi je, kdy je nutné pacienta s aneurysmatem AVF indikovat k terapii? Z výsledku metaanalýzy vyplývá, že 563 (94 %) intervencí bylo provedeno pro symptomatické aneurysma, kdy hlavní indikací pro léčbu byla prevence rizika krvácení, a to u 86 % případů. Tento závěr je v souladu s naším klinickým postupem a se současným doporučením mezinárodních odborných společností, kdy je intervence rezervována zejména pro symptomatické aneurysma, kdežto asymptomatické aneurysma má být řešeno konzervativně.

Složitější otázkou v klinické praxi ale je, kdy máme intervenovat pacienta se zvýšeným průtokem v AVF, zejména pokud je pacient subjektivně zcela asymptomatický, a to jak ze strany samotného aneurysmatu AVF, tak známek srdečního selhávání. V retrospektivní studii populace hemodialyzovaných pacientů nebylo prokázáno zvýšené riziko smrti v důsledku zvýšeného průtoku v AVF (Al-Ghonaim, 2008). Byly publikovány případové studie, kde u pacientů s hyperkinetickým selháváním srdce ligace cévního přístupu vedla k ústupu potíží (MacRae et al., 2004), i když u pokročilejších stadií srdečního selhání nemusí pacienti z výkonu profitovat (Al-Ghonaim, 2008; Ingram, Satler, Rackley, 1987). Výsledky naší práce ukazují, že pacienti bez známek srdečního selhání, se zvýšeným kardiálním indexem a excentrickou hypertrofií levé komory můžou s velkou pravděpodobností příznivě reagovat na redukci průtoku v AVF. Před případnou intervencí by měly být vyloučeny další příčiny zvýšeného kardiálního indexu, a to zejména anémie, onemocnění jater a hypervolemie; navíc by měly být zváženy další rizikové faktory zvyšující morbiditu a mortalitu v této populaci pacientů (Cha et al., 2014; Kanenko et al., 2014). U další skupiny pacientů – se zvýšeným průtokem v AVF, bez známek srdečního selhání, s normálním kardiálním indexem a bez dilatace levé komory – by redukce průtoku v AVF neměla být indikována a pacienti by měli být pravidelně sledováni. U většiny pacientů tedy intervence není nutná a měla by být zvážena u pacientů, u kterých je přítomná závažná remodelace srdce nebo srdeční selhání.

Z uvedeného vyplývá, že při rozhodování o zvážení intervence u pacienta s vysokým průtokem v AVF, musí mít indikující lékař k dispozici hodnoty průtoku v AVF a echokardiografické vyšetření, přičemž rozhodujícím faktorem by měl být zvýšený srdeční index a klinické známky srdečního selhávání. Je nutné poznamenat, že každá indikace musí být posuzována přísně individuálně a často ve spolupráci s kardiologem. Aplikace výsledků této práce do klinické praxe je promítnutá v indikačních kritériích pro léčbu AAVF (**Obrazová a grafická příloha č. 1**).

V klinické praxi se často setkáváme s pacientem po úspěšné transplantaci ledviny a současně s nálezem asymptomatických aneurysmat AVF. Často



diskutovaným tématem je tedy zrušení, resp. zachování funkční AVF po úspěšné transplantaci ledviny.

V první randomizované kontrolované studii u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny (provedeno 27 ligací AVF, 27 kontrolní skupina) (Rao et al., 2019) prokázali ve skupině pacientů s provedením ligace AVF signifikantní pokles hmotnosti levé komory, endsystolického/enddiastolického rozměru, srdečního výdeje/indexu a natriuretického peptidu B.

V našem souboru byla většina pacientů po transplantaci ledviny; 36 pacientů nebylo indikováno k hemodialyzační terapii – 1 pacient (1.5 %) ve CKD stádiu 1, 13 pacientů (21 %) v CKD stádiu 2 a 22 pacientů (35 %) v CKD stádiu 3. U všech zmiňovaných pacientů byla vždy zvážena ligace, resp. resekce AAVF. Před definitivní indikací – k aneurysmorafii nebo resekčnímu výkonu – byly hodnoceny dva aspekty: a) možnost založení nové nativní AVF, b) předpokládaná dlouhodobá funkce transplantované ledviny. Cévním chirurgem byl proveden mapping žilního a tepenného systému na horních končetinách a byly stanovené chirurgické možnosti založení nové nativní AVF. Nefrolog zhodnotil pacienta v kontextu předpokládaného dlouhodobého přežívání štěpu (kvalita a typ dárce, aktuální stav ledvinových funkcí, anamnéza rejekce, opožděný nástup štěpu atd.). Na základě těchto vyšetření byla indikována aneurysmorafie.

U pacientů po úspěšné transplantaci ledviny s asymptomatickým aneurysmatem AVF v naší klinické praxi preferujeme zachování AVF. Zde je ale nezbytně nutné dostatečně informovat pacienta o možnostech a rizicích léčby a je potřebné respektovat rozhodnutí pacienta.

Pacienti po úspěšné transplantaci ledviny se symptomatickým aneurysmatem mají být vyšetřeni cévním chirurgem a nefrologem. U pacientů s téměř vyčerpanými možnostmi založení nativního zkratu a současně rizikem selhání funkce štěpu doporučujeme indikovat aneurysmorafii. Pokud je funkce transplantovaného štěpu hodnocena nefrologem jako dobrá a pacient má další možnosti založení nativní AVF, navrhujeme provedení ligace event. resekce AAVF.

## 8 Závěry a shrnutí disertační práce

1. V první části předkládané disertační práce jsme navrhli a do klinické praxe zavedli novou chirurgickou techniku léčby AAVF – aneurysmorafie s použitím exoprotézy. I když v minulosti bylo publikováno několik technik aneurysmorafie, exoprotézu jsme použili jako první, a to s cílem zlepšení dlouhodobé průchodnosti a zamezení recidivy aneurysmatu. V roce 2010 jsme pro ulehčení a zjednodušení uvedené techniky navrhli a vyrobili nový chirurgický nástroj – aneurysmorafickou svorku (BalRok clamp). Následně jsme hodnotili efektivitu aneurysmorafie s exoprotézou a použitím BalRok clamp v kontextu průchodnosti a výskytu komplikací. Tuto metodu jsme ověřili na souboru 62 pacientů, kdy byla prokázána primární asistovaná průchodnost 80 % ve 12 měsících, nízký výskyt infekčních komplikací (4.5 %) a nebyla zaznamenána recidiva aneurysmat. Aneurysmorafie s použitím exoprotézy je bezpečná a efektivní metoda terapie AAVF, která má výbornou dlouhodobou průchodnost, minimální infekční komplikace a zamezuje recidivě aneurysmat. Tato nová metoda je vhodná k řešení vysoko-průtokového AAVF, umožňuje řešit mnohopočetné (konkomitantné) extenzivní aneurysmatické dilatace, vyžaduje krátkou hospitalizaci a nabízí příznivý kosmetický efekt.
2. Negativní vliv vysoko-průtokové AVF na remodelaci myokardu byl v literatuře popsán, ale nebyl zkoumaný vliv redukce průtoku v AVF na remodelaci srdce. Této problematice byla věnována druhá část předkládané práce. Na souboru 30 pacientů jsme prokázali, že redukce průtoku technikou aneurysmorafie s použitím exoprotézy vede k reverzibilní srdeční remodelaci, ale jen u pacientů se zvýšeným srdečním indexem ( $> 3.9 \text{ l/min/m}^2$ ). Zvýšený průtok v AVF před výkonem nepredikoval pozitivní remodelaci srdce po operaci. Zvýšený kardiální index na rozdíl od

zvýšeného průtoku v AVF je optimálním parametrem při rozhodování, zda indikovat aneurysmorafii nebo jinou redukční operaci u pacientů s vysokým průtokem v AVF. Na základě tohoto zjištění byla změněna indikační kritéria, kdy rozhodujícím indikačním parametrem je zvýšený kardiální index, a ne pouze samotný zvýšený průtok v AVF.

3. V průběhu posledních let bylo publikováno několik dalších prací na téma terapie AAVF, ale ani recentní mezinárodní doporučení nezaujala jasné stanovisko, která z dostupných technik je metodou volby v terapii AAVF. Třetí část této práce byla věnována systematickému přehledu a metaanalýze výsledků jednotlivých terapeutických modalit. Do analýzy bylo po splnění inkluzních a exkluzních kritérií zahrnuto 13 studií, které zahrnovaly data od 597 pacientů. Ve všech pracích byla jako terapeutická metoda použita aneurysmorafie. Z výsledků vyplývá, že aneurysmorafie (s exoprotézou, nebo bez ní, provedená se staplerem, nebo bez něj) je jedinou relevantní technikou, která vykazuje výbornou průchodnost (celková primární průchodnost 82 % ve 12 měsících), nízký výskyt celkových komplikací (11 %) a minimální recidivu aneurysmat (3 %). Na základě systematického přehledu a metaanalýzy lze konstatovat, že symptomatické aneurysma AVF by mělo být řešeno aneurysmorafií s využitím, nebo bez využití stapleru. Signifikantní benefit implantace exoprotézy na primární průchodnost rekonstrukce nebyl prokázán a její vliv na recidivu aneurysmatu je předmětem probíhající studie (AVAH Trial). Aneurysmorafie s použitím, nebo bez použití exoprotézy je bezpečnou terapeutickou metodou, která umožňuje zachovat stávající cévní přístup, vykazuje dobrou dlouhodobou průchodnost, má nízký výskyt infekčních komplikací a minimální recidivu aneurysmat.

## 9 Literatura

- AITKEN, E. et al., 2015 Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. **16**(6), 459-466. DOI: 10.5301/jva.5000336.
- AL-GHONAIM, M. et al., 2008. Network AKD. Relation between access blood flow and mortality in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. **3**(2), 387-391. DOI: 10.2215/CJN.03000707.
- AL-JAISHI, A. A. et al., 2014. Patency rates of the arteriovenous fistula for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. **63**(3), 464-478. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.08.023.
- AL-JAISHI, A. A. et al., 2017. Complications of the Arteriovenous Fistula: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol*. **28**(6), 1839-1850. DOI: 10.1681/ASN.2016040412.
- ALLARIA, P. M. et al., 2002. Aneurysm of arteriovenous fistula in uremic patients: is endograft a viable therapeutic approach? *J Vasc Access*. **3**(2), 85-88. DOI: 10.1177/112972980200300207.
- ALMASRI, J. et al., 2016. Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. **64**(1), 236-243. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.01.053.
- ALMEHMI, A., WANG, S., 2012. Partial aneurysmectomy is effective in managing aneurysm-associated complications of arteriovenous fistulae for hemodialysis: case series and literature review. *Semin Dial*. **25**(3), 357-364. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00990.x.
- AL SHAKARCHI, J. et al., 2015. A Review on the Hemodialysis Reliable Outflow (HeRO) Graft for Haemodialysis Vascular Access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **50**(1), 108-113. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.03.059.
- AL-THANI, H., et al., 2017. Characteristics, Management, and Outcomes of Surgically Treated Arteriovenous Fistula Aneurysm in Patients on Regular Hemodialysis. *Ann Vasc Surg*. **41**, 46-55. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.08.046.
- ANAND, I. S., 2008. Heart failure and anemia: mechanisms and pathophysiology. *Heart Fail Rev*. **13**(4), 379-386. DOI: 10.1007/s10741-008-9088-8.
- ARVELA, E. et al., 2009. Initial experience with a new method of external polyester scaffolding for infrainguinal vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **38**(4), 456-462. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.05.015.
- BACHLEDA, P. et al., 2011. Surgical remodelling of haemodialysis fistula aneurysms. *Ann Acad Med Singapore*. **40**(3), 136-139.
- BALAZ, P. et al., 2008. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *J Vasc Access*. **9**(2), 81-84.
- BALAZ, P., BJÖRCK, M., 2015. True aneurysm in autologous hemodialysis fistulae: Definitions, classification and indications for treatment. *Journal of Vascular Access*. **16**(6), 446-453. DOI: 10.5301/jva.5000391.
- BALAZ, P. et al., 2019. Repair of Aneurysmal Arteriovenous Fistulae: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **59**(4), 614-623. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.07.033.

- BARRA, J. A. et al., 1986. Constrictive perivenous mesh prosthesis for preservation of vein integrity. Experimental results and application for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **92**(3 Pt 1), 330-336.
- BARSHEES, N. R. et al., 2008. Endovascular repair of hemodialysis graft-related pseudoaneurysm: an alternative treatment strategy in salvaging failing dialysis access. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42(3):228-234. DOI: 10.1177/1538574408314443.
- BASILE, C. et al., 2008. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* **23**(1), 282-287. DOI: 10.1093/ndt/gfm549.
- BELLI, S. et al., 2012. Surgical treatment modalities for complicated aneurysms and pseudoaneurysms of arteriovenous fistulas. *J Vasc Access.* **13**(4), 438-445. DOI: 10.5301/jva.500007
- BELLI, S. et al., 2014. Surgical interventions for late complications of arteriovenous fistulas. *Int Surg.* **99**(4), 467-474. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00012.1.
- BERARD, X. et al., 2010. Salvage treatment for venous aneurysm complicating vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **40**(1), 100-106. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.05.060.
- BOLTON, C. F., 1980. Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. *Can J Neurol Sci.* **7**(2), 89-96. DOI: 10.1017/s0317167100023453.
- CAVALLARO, G. et al., 2000. Vascular complications of native arteriovenous fistulas for hemodialysis: Role of microsurgery. *Microsurgery.* **20**(5), 252-254. DOI: 10.1002/1098-2752.
- CINGOZ, F. et al., 2014. Surgical repair of aneurysm of arteriovenous fistula in patients with chronic renal failure. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* **11**(1), 17-20. DOI: 10.5114/kitp.2014.41924
- CORESH, J. et al., 2003. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* **41**(1), 1-12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007.
- CUNNANE, C. V., CUNNANE, E. M., WALSH, M. T., 2017. A Review of the Hemodynamic Factors Believed to Contribute to Vascular Access Dysfunction. *Cardiovasc Eng Technol.* **8**(3), 280-294. DOI: 10.1007/s13239-017-0307-0.
- DIXON, B. S., 2006. Why don't fistulas mature? *Kidney Int.* **70**(8), 1413-1422. DOI: 10.1038/sj.ki.5001747.
- DUBOSE, J. J. et al., 2016. Utility of a tubularized extracellular matrix as an alternative conduit for arteriovenous fistula aneurysm repair. *J Vasc Surg.* **63**(2), 446-452. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.08.105.
- EKIM, H. et al., 2011. Management of giant venous aneurysms secondary to arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* **27**(5), 1028-1032.
- ERA-EDTA Registry, 2019. *ERA-EDTA Registry Annual Report 2017*. Amsterdam: Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands. ISBN 978-90-830309-0-6.

- FURUKAWA, H., 2015. Surgical management of vascular access related aneurysms to salvage dialysis access: case report and a systematic review of the literature. *J Vasc Access*. **16**(2), 120-125. DOI: 10.5301/jva.5000319.
- GEORGAKARAKOS, E. I. et al., 2012. An overview of the hemodynamic aspects of the blood flow in the venous outflow tract of the arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. **13**(3), 271-278. DOI: 10.5301/jva.5000037.
- GEORGIADIS, G. S. et al., 2008. Surgical revision of complicated false and true vascular access-related aneurysms. *J Vasc Surg*. **47**(6), 1284-1291. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.01.051.
- GRAUHAN, O., ZURBRÜGG, H. R., HETZER, R., 2001. Management of aneurysmal arteriovenous fistula by a perivascular metal mesh. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. **21**(3), 274-275. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1265.
- HAKIM, N. S. et al., 1997. Refashioning of an aneurysmatic arterio-venous fistula by using the multifire GIA 60 surgical stapler. *Int Surg*. **82**(4), 376-377.
- HAN, H. C. et al., 1998. Postsurgical changes of the opening angle of canine autogenous vein graft. *J Biomech Eng*. **120**(2), 211-216. DOI: 10.1115/1.2798304.
- HASHMONAI, M. et al., 1973. Saccular aneurysm of the venous limb of an arteriovenous fistula complicating its use in chronic hemodialysis. *Angiologica*. **10**(5-6), 294-298. DOI: 10.1159/000157986.
- HAUSEGGER, K. A. et al., 1998. Aneurysms of hemodialysis access grafts: treatment with covered stents: a report of three cases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. **21**(4), 334-337. DOI: 10.1007/s002709900271.
- HOSSNY, A., 2014. Partial aneurysmectomy for salvage of autogenous arteriovenous fistula with complicated venous aneurysms. *J Vasc Surg*. **59**(4), 1073-1077. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.083.
- HSIAO, J. F. et al., 2010. Vascular changes at the puncture segments of arteriovenous fistula for hemodialysis access. *J Vasc Surg*. **52**(3), 669-673. DOI:10.1016/j.jvs.2010.03.032
- HUNT, S. A. et al., 2005. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. **46**(6), e1-82. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586.
- CHA, R. H. et al., 2014. Association between blood pressure and target organ damage in patients with chronic kidney disease and hypertension: results of the APrODiTe study. *Hypertens Res*. **37**(2), 172-178. DOI: 10.1038/hr.2013.127.
- INGRAM, C.W., SATLER, L.F., RACKLEY, C.E., 1987. Progressive heart failure secondary to a high output state. *Chest*. **92**(6), 1117-1118. DOI: 10.1378/chest.92.6.1117.
- INSTON, N. et al., 2017. Aneurysms in vascular access: state of the art and future developments. *J Vasc Access*. **18**(6), 464-472. DOI: 10.5301/jva.5000828.
- KANEKO, H. et al., 2014. Functional mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction in the recent era of cardiovascular clinical practice, an

- observational cohort study. *Hypertens Res.* **37**(12), 1082-1087. DOI: 10.1038/hr.2014.122.
- KARABAY, O. et al., 2004. Surgical management of giant aneurysms complicating arteriovenous fistulae. *J Int Med Res.* **32**(2), 214-217. DOI: 10.1177/147323000403200215.
- KARATEPE, C., YETIM, T. D., 2011. Treatment of aneurysms of hemodialysis access arteriovenous fistulas. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* **19**(4), 566-569.
- KIDGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* **3**(1). DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
- KINNING, A. J. et al., 2013. Endograft salvage of hemodialysis accesses threatened by pseudoaneurysms. *J Vasc Surg.* **57**(1), 137-143. DOI: doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.026.
- KUDLICKA, J., MALIK, J., 2011. Vascular access for hemodialysis: from renal hypertension to hemodynamics. *Cor et Vasa.* **53**, 466-469.
- LANG, R. M. et al., 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* **16**(3), 233-270. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- LAZARIDES, M. K. et al., 2003. Onset of arterial 'steal' following proximal angioaccess: immediate and delayed types. *Nephrol Dial Transplant.* **18**(11), 2387-2390. DOI: 10.1093/ndt/gfg346.
- LEVEY, A. S. et al., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* **80**(1), 17-28. DOI: 10.1038/ki.2010.483.
- LO, H. Y., TAN, S. G., 2007. Arteriovenous fistula aneurysm - Plicate, not ligate. *Annals of the Academy of Medicine Singapore.* **36**(10), 851-853.
- LOK, C.E. et al., 2020. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* **75**(4)(suppl 2):S1-S164. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001
- MACRAE, J. M. et al., 2004. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis.* **43**(5), e17-22. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.01.016.
- MALÍK, J. et al., 2009. Mechanisms of chronic heart failure development in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Physiol Res.* **58**(5), 613-621.
- MALIK, J. et al., 2015. Cardiac safety in vascular access surgery and maintenance. *Contrib Nephrol.* **184**, 75-86. DOI: 10.1159/000365499.
- MATAS, R. I., 1903. An Operation for the Radical Cure of Aneurism based upon Arteriorrhaphy. *Ann Surg.* **37**(2), 161-196.
- MEGURO, T. et al., 2000. Effect of external stenting and systemic hypertension on intimal hyperplasia in rat vein grafts. *Neurosurgery.* **46**(4), 963-969; discussion 969-970. DOI: 10.1097/00006123-200004000-00036.
- MEHTA, P. A., DUBREY, S.W., 2009. High output heart failure. *QJM.* **102**(4), 235-241. DOI: 10.1093/qjmed/hcn147.

- MENNES, P. A. et al., 1978. Complications associated with arteriovenous fistulas in patients undergoing chronic hemodialysis. *Arch Intern Med.* **138**(7), 1117-1121.
- MOGA, C. et al., 2012. *Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified delphi technique.* Edmonton AB: Institute of Health Economics; 2012.
- MOHER, D. et al., 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* **339**, b2535. DOI: 10.1136/bmj.b2535.
- MOSKOWITZ, R., FAKHOURY, E., JAMES, K. V., 2018. Modified Staple Aneurysmorrhaphy for Treating Arteriovenous Fistula-Related Venous Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* **46**, 394-400. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.08.015.
- MOSZKOWICZ, A. et al., 2007. Occlusion of a rapidly expanding hemodialysis graft pseudoaneurysm with placement of a stent graft. *Semin Intervent Radiol.* **24**(1), 34-37. DOI: 10.1055/s-2007-971183.
- MURAD, M. H. et al., 2008. Autogenous versus prosthetic vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery.* **48**(5 SUPPL.), S34-S47. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.044.
- NAJIBI, S. et al., 2002. Covered stent exclusion of dialysis access pseudoaneurysms. *J Surg Res.* **106**(1), 15-19. DOI: 10.1006/jsre.2002.6389.
- National Kidney Foundation, 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* **39**(2 Suppl 1), S1-266.
- NEZAKATGOO, N. et al., 2018. A technique for the salvage of megafistulas allowing immediate dialysis access. *J Vasc Surg.* **68**(3), 843-848. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.068
- NIXON J. V. et al., 2010. *AHA Clinical Cardiac Consult.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 978-1-60-831622-9.
- NUGENT, R. A. et al., 2011. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron Clin Pract.* **118**(3), c269-277. DOI: 10.1159/000321382.
- PADBERG, F.T., CALLIGARO, K. D., SIDAWY, A. N., 2008. Complications of arteriovenous hemodialysis access: Recognition and management. *Journal of Vascular Surgery.* **48**(5 SUPPL.), S55-S80. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.067.
- PANDEYA, S., LINDSAY, R.M., 1999. The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO J.* **45**(3), 135-138. DOI: 10.1097/00002480-199905000-00006.
- PASKLINSKY, G. et al., 2011. Management of true aneurysms of hemodialysis access fistulas. *J Vasc Surg.* **53**(5), 1291-1297. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.11.100.
- PANDOLFE, L. R. et al., 2009. Treatment of hemodialysis graft pseudoaneurysms with stent grafts: institutional experience and review of



- the literature. *Semin Intervent Radiol.* **26**(2), 89-95. DOI: 10.1055/s-0029-1222451.
- PATEL, M. S. et al., 2015. Evaluating and treating venous outflow stenoses is necessary for the successful open surgical treatment of arteriovenous fistula aneurysms. *J Vasc Surg.* **61**(2), 444-448. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.07.033.
- PERL, J. et al., 2011. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J Am Soc Nephrol.* **22**(6), 1113-1121. DOI: 10.1681/ASN.2010111155
- PICCOLO, C. et al., 2015. Partial Aneurysmectomy of Venous Aneurysms in Arteriovenous Dialysis Fistulas. *Vasc Endovascular Surg.* **49**(5-6), 124-128. DOI: 10.1177/1538574415600532.
- PIERCE, G. E., THOMAS, J. H., FENTON, J. R., 2007. Novel repair of venous aneurysms secondary to arteriovenous dialysis fistulae. *Vasc Endovascular Surg.* **41**(1), 55-60. DOI: 10.1177/1538574406294592.
- POWELL, A. et al., 2015. Long-segment plication technique for arteriovenous fistulae threatened by diffuse aneurysmal degeneration: short-term results. *Ann Vasc Surg.* **29**(6), 1327-1331. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.02.004.
- RAJPUT, A. et al., 2013. Venous aneurysms in autogenous hemodialysis fistulas: is there an association with venous outflow stenosis. *J Vasc Access.* **14**(2), 126-130. DOI: 10.5301/jva.5000111.
- RAO, N. N. et al., 2019. Effects of Arteriovenous Fistula Ligation on Cardiac Structure and Function in Kidney Transplant Recipients. *Circulation.* **139**(25), 2809-2818. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038505
- RAZA, F. et al., 2015. Case series of 5 patients with end-stage renal disease with reversible dyspnea, heart failure, and pulmonary hypertension related to arteriovenous dialysis access. *Pulm Circ.* **5**(2), 398-406. DOI: 10.1086/681266.
- ROKOSNY, S. et al., 2014. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **47**(4), 444-450. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.01.010.
- ROKOSNY, S., O'NEILL, S., BALAZ, P., 2018. Contemporary management of arteriovenous haemodialysis fistula aneurysms. *Cor et Vasa.* **60**(1), e49-e55. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.10.005.
- SALMAN, I. M., 2015. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review. *Curr Hypertens Rep.* **17**(8), 59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z.
- SERRA, R., 2015. Venous aneurysm complicating arteriovenous fistula access and matrix metalloproteinases. *Open Med (Wars).* **10**(1), 519-522. DOI: 10.1515/med-2015-0088.
- SHAH, A. S. et al., 2012. Endovascular treatment of hemodialysis access pseudoaneurysms. *J Vasc Surg.* **55**(4), 1058-1062. DOI: doi: 10.1016/j.jvs.2011.10.126
- SHEMESH, D. et al., 2011. Verstandig AG, Olsha O. Stent graft treatment for hemodialysis access aneurysms. *J Vasc Surg.* **54**(4), 1088-1094. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.03.252.

- SHENOY, S., 2009. Surgical anatomy of upper arm: what is needed for AVF planning. *J Vasc Access.* **10**(4), 223-232. DOI: 10.1177/112972980901000401.
- SHOJAIEFARD, A. et al., 2007. Surgical management of aneurismal dilation of vein and pseudoaneurysm complicating hemodialysis arteriovenous fistula. *Indian J Surg.* **69**(6), 230-236.
- SCHMIDLI, J. et al., 2018. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **55**(6), 757-818. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.
- SIDAWY, A. N. et al., 2002. Recommended standards for reports dealing with arteriovenous hemodialysis accesses. *J Vasc Surg.* **35**(3), 603-610. DOI:10.1067/mva.2002.122025.
- SIDAWY, A. N. et al., 2008. The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *J Vasc Surg.* **48**(5 Suppl), 2S-25S. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.08.042.
- SIGALA, F. et al., 2014. Autologous surgical reconstruction for true venous hemodialysis access aneurysms--techniques and results. *J Vasc Access.* **15**(5), 370-375. DOI: 10.5301/jva.5000224.
- SINGH, S. et al., 2014. A case series of real-time hemodynamic assessment of high output heart failure as a complication of arteriovenous access in dialysis patients. *Semin Dial.* **27**(6), 633-638. DOI: 10.1111/sdi.12241.
- SPIVACK, D. E. et al., 2012. Mapping of superficial extremity veins: normal diameters and trends in a vascular patient-population. *Ultrasound Med Biol.* **38**(2), 190-194. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.008.
- STERN, A. B., KLEMMER, P. J., 2011 High-output heart failure secondary to arteriovenous fistula. *Hemodial Int.* **15**(1), 104-107. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2010.00518.x.
- STERNE J. A. et al., 2011. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 343, d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002.
- TORDOIR, J. H., DAMMERS, R., VAN DER SANDE, F. M., 2004. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **27**(1), 1-5. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.10.007.
- TORDOIR, J. et al., 2007. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* **22** Suppl 2, ii88-117. DOI: 10.1093/ndt/gfm021.
- TOZZI, M. et al., 2014. A modified stapling technique for the repair of an aneurysmal autogenous arteriovenous fistula. *J Vasc Surg.* **60**(4), 1019-1023. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.012.
- UNGER, P. et al., 2002. Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation.* **74**(1), 73-79. DOI: 10.1097/00007890-200207150-00013.
- UNGER, P. et al., 2004. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant.* **4**(12), 2038-2044. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2004.00608.x.

- ÚZIS, 2018. *Stručný přehled činnosti oboru hemodialyzační středisko za období 2007–2017: NZIS REPORT č. K/28 (08/2018)*. Praha: ÚZIS.
- VALENTI, D., MISTRY, H., STEPHENSON, M., 2014 A novel classification system for autogenous arteriovenous fistula aneurysms in renal access patients. *Vasc Endovascular Surg.* **48**(7-8), 491-496. doi: 10.1177/1538574414561229.
- VAN DUIJNHOFEN, E. C. et al., 2001. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* **16**(2), 368-372. DOI: 10.1093/ndt/16.2.368.
- VAN HOEK, F. et al., 2006. Steal in hemodialysis patients depends on type of vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **32**(6), 710-717. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.05.018
- VASCULAR ACCESS WORK GROUP, 2006. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American Journal of Kidney Diseases.* **48**(SUPPL. 1), S176-S247. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.04.029
- VO, T. et al., 2015. Staple aneurysmorrhaphy to salvage autogenous arteriovenous fistulas with aneurysm-related complications. *J Vasc Surg.* **61**(2), 457-462. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.09.008.
- WAN, Z. et al., 2019. Partial aneurysmectomy for treatment of autologous hemodialysis fistula aneurysm is safe and effective. *J Vasc Surg.* **70**(2), 547-553. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.10.119.
- WANG, S., WANG, M. S., 2017. Successful use of partial aneurysmectomy and repair approach for managing complications of arteriovenous fistulas and grafts. *J Vasc Surg.* **66**(2), 545-553. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.03.429.
- WASSE, H., SINGAPURI, M. S., 2012. High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it. *Semin Nephrol.* **32**(6), 551-557. DOI: doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.10.006.
- WETZELS, J. F. et al., 2007. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* **72**(5), 632-637. DOI: 10.1038/sj.ki.5002374.
- WIJNEN, E. et al., 2005. The relation between vascular access flow and different types of vascular access with systemic hemodynamics in hemodialysis patients. *Artif Organs.* **29**(12), 960-964. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2005.00165.x.
- WOO, K. et al., 2010. Midterm results of a novel technique to salvage autogenous dialysis access in aneurysmal arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg.* **51**(4), 921-925, 925.e921. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.10.122.
- ZINK, J. N. et al., 2013. Complications of endovascular grafts in the treatment of pseudoaneurysms and stenoses in arteriovenous access. *J Vasc Surg.* **57**(1), 144-148. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.06.087.
- ZÓCALO, Y. et al., 2006. Regional differences in vein wall dynamics under arterial hemodynamic conditions: comparison with arteries. *Artif Organs.* **30**(4), 265-275. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2006.00214.x.

## 10 Obrazová a grafická příloha

**Příloha č. 1** Indikace k aneurysmorafii cévního přístupu ve Fakultní nemocnici Královské Vinohrady (platnost od 2017)

### Indikace spojené s diskomfortem pacienta

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| • Bolestivé aneuryzma při útlaku nervu  | <i>Anamnéza</i>           |
| • Prolongované krvácení po odstranění dialyzační kanyly   | <i>Klinické vyšetření</i> |
| • <u>Estetické hledisko – není primární indikací k léčbě a musí být posouzeno přísně individuálně</u> | <i>Anamnéza</i>           |

### Indikace spojené s rizikem krvácení z AVF

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| • Rapidně zvětšující se průměr aneuryzmatu                     | <i>Anamnéza, klinické vyšetření</i> |
| • Ztenčení kůže nad aneuryzmatem                               | <i>Klinické vyšetření</i>           |
| • Poškození kožního krytu nad aneuryzmatem s/bez známek zánětu | <i>Klinické vyšetření</i>           |

### Indikace spojené s nízkým průtokem AVF

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| • Nízký průtok způsobený stenózou/trombózou (Qa < 500 ml/min.) | <i>UZ/fistulografie</i> |
|--|-------------------------|

### Indikace spojené s vysokým průtokem AVF

- |   |  |
|---|--|
| • Vysoký průtok – High flow steal syndrom * (Qa > 3000 ml/min.)   | <i>Klinické vyšetření + UZ</i>   |
| • Indikace spojené s terapií High-output cardiac failure – symptomatictí pacienti<br>Q <sub>a</sub> > 2500 ml/min + anamnéza /klinické známky kardiálního selhávání         | <i>UZ + ECHO + kardiologické vyšetření</i>   |
| • Indikace spojené s prevencí High-output cardiac failure – asymptomatictí pacienti **<br>Q <sub>a</sub> > 3000ml/min a/nebo Qa/CO>30% a/nebo CI > 3.9 l/min/m <sup>2</sup> | <i>UZ + ECHO + kardiologické vyšetření s doporučením preventivní redukce průtoku AVF</i> |

Qa – průtok v AVF, UZ – ultrazvukové vyšetření, CO – cardiac output, CI – cardiac index.

\* zvážení intervence ve stadiu 2–3, nutnost intervence ve stadiu 4 dle klasifikace (Tordoir, Dammers, van der Sande, 2004).

\*\* Pacienti s vysokým průtokem cévním zkratem s normální hodnotou CI, bez dilatace levé komory a bez symptomů kardiálního selhávání nejsou indikováni k redukční operaci – nutné pravidelné sledování.

**Příloha č. 2** Přehled terapeutických možností řešení aneurysma AVF

Autor, rok	Počet pacientů	Kritérium pro definici aneurysma	Rozměr aneurysma (mm)	Lokalizace na předloktí	Lokalizace na paži	Jiná lokalizace	Technika výkonu	Sledování (měsíce)	Průchodnost
Wan et al., 2019	41	18 mm	44 ±5,1	39	2	---	Aneurysmorafie na 6 mm katetru	27	pp 95 % (12 m)
Moskowitz, Fakhoury, James, 2018	17	---	---	3	14	---	Aneurysmorafie se staplerem a prošíáním staplerové linie	12.5	pp 94 % (12m)
Nezakatgoo et al., 2018	102	---	---	---	---	---	Aneurysmorafie na torakoskopickém portu, použití 90° rotace	36	pp 91 % (95 m)
Wang S., Wang M.S., 2017	185	---	---	57	128	---	Parciální aneurysmorafie	27.9 +/- 21.9	pp 45 % (12 m) as 96 % (12 m)
DuBose et al., 2016	15	---	---	2	13	---	Resekce a náhrada interpozitem z extracelulární	průměr 6,9	pp 87 % (6,9 m)
Vo et al., 2015	40	Rozměr 2× větší než normální žíla	45	13	27	---	Aneurysmorafie s 3,5 mm TA a Endo GIA staplerem s prošíáním staplerové linie	median 20 (5–81)	as 69 % (36 m) sp 85 % (36 m)
Powell et al., 2015	35	---	---	5	30	---	Plikace dlouhých segmentů s nebo bez segmentální resekce	1,0	pp 88 % (1 m)
Furukawa et al., 2015	23 AVF 3 AVG	Dilatace 3× a více než normální žíla	29,8 ±8.0	23	1	2	Resekce (n = 7) / plikace (n = 1) / resekce a vytvoření AVF/AVG (n = 18)	1,0	100 % (1 m)
Patel et al., 2015	48	---	---	7	41	---	Aneurysmorafie	< 12	100 % (< 12 m)
Piccolo et al., 2015	10	---	36,3	1	9	---	Aneurysmorafie s 2,5 mm TA staplerem bez prošíání staplerové linie u 9 pacientů	průměr 11 (4–27)	pp 80 % (6 m) as 90 % (6 m)
Tozzi et al., 2014	14	Víc než 15 mm	24,7	7	7	---	Aneurysmorafie se staplerem bez prošíání staplerové linie	medián 16.5 (14–23)	pp 85,7 % (16,5 m)
Sigala et al., 2014	31	---	---	11	20	---	Resekce s end-to-end anastomózou (n = 5) / aneurysmorafie (n = 26)	25 ±14 / 33 ±13	pp 81 % (24 m) sp 90 % (24 m)
Cingoz et al., 2014	28	---	40 ±12	3	25	---	Resekce a interpozice grafem	průměr 37.3 ± 2.8	100 % / 36

Belli et al., 2014	31	---	---	7	22	2	Excize a primární sutura (n = 14) / interpozice graftem (n = 12) / ligace (n = 5)	průměr 16 (1-69)	44 % / 24
Rokosny et al., 2014	62	3× větší rozměr než ostatní segmenty žilní části	34.47 ± 7.33	40	22	---	Aneurysmorafie na BalRok clamp s použitím exoprotézy	průměr 14.66 ± 12.80	pp 79 % (12 m) as 80 % (12 m)
Hossny et al., 2014	14	---	53 ± 16	5	9	---	Aneurysmorafie na močovém katéttru	průměr 30,4 ± 14,4 (6-48)	85,7 % (12 m) 64,3 % (24 m)
Zink et al., 2013	17 AVF 21 AVG	Rozměr 2× větší než zbylé části	---	6	32	---	Implantace stentgraftu	median 7,1	pp 47,4 % (6 m) as 76,3% (6m)
Kinning et al., 2013	4 AVF 20 AVG	---	---	0 AVF 1 AVG	4 AVF 18 AVG	0 AVF 1 AVG	Implantace stentgraftu	průměr 17,6 (0–76)	as 54 % (6 m) as 50 % (12 m)
Almehmi, Wang, 2012	36	---	---	10	26	---	Parciální aneurysmorafie	průměr 7.1 ± 4.8 (2–18)	pp 56 % (6 m) ap 97 % (6 m)
Shah et al., 2012	11 AVF 13 AVG	---	19.5 ± 10	---	---	---	Implantace stentgraftu (n = 2 - současně s chirurgickou dekompresí)	průměr 8,9 medián 3,3	69 % (5 m)
Belli et al., 2012	26 AVF 5 AVG	---	26 ± 9.3 (AVF) 34 ± 15,8 (AVG)	7 AVF 2 AVG	19 AVF 1 AVG	0 AVF 2 AVG	Excize a primární sutura (n = 14) / end-to-end anastomóza (n=4) / žilní (n = 4) resp. protetický (n = 4) interposit / ligace (n = 5)	průměr 14 (0–57)	pp 52 % (12 m)
Bachleda et al., 2011	11	---	---	---	---	---	Ligace (n = 2), resekce a interpozice graftem (n = 3), parciální aneurysmektomie (n = 6)	průměr 17 (5–32)	---
Ekim et al., 2011	20	---	55.2 ± 17.3	2	18	---	Plikace (n=17) / excize a interpozice graftem (n=2) / resekce (n = 1)	průměr 26 (2–38)	---
Pasklinsky et al., 2011	23	3× větší rozměr než ostatní segmenty, více než 20 mm	33	10	13	---	Excize a náhrada žilním (n = 7) resp. protetickým (n = 3) interpozitem, ligace s (n = 7) nebo bez (n = 6) excize	medián 19 (8–25)	57.1% (18 m) pro žilní resp. 33.3% (25m ) pro PTFE interposit

Shemesh et al., 2011	11 AVF 9 AVG	---	30 ±9	4	16	---	Implantace stentgraftu	medián 15 (6.3–55.5)	87% (12m)
Karatepe, Yetim, 2011	30	Více než 40 mm	40 nebo více	21	7	---	Plikace (n = 25), excize a náhrada graftem (n = 3), stenting (n = 2)	průměr 12	100% (6m)
Berard et al., 2010	33	3× větší rozměr než ostatní segmenty žilní části	25–60	17	16	---	Aneurysmorafie na kovové kanyle s použitím exoprotézy	průměr 12 (4–22)	ap 93% (12m)
Woo et al., 2010	19	---	40–70	3	16	---	Aneurysmorafie na gumovém katetru	medián 23, IQR 22	pp 92.2% (12m) sp 100% (12m)
Georgiadis et al., 2008	26 AVF 18 AVG	---	36,4 (20–80)	23	21	---	Primární úprava (n = 4), resekce a náhrada interpozitem (n = 29) / nová AVF (n = 7) / bypass (n = 4) / parciální resekce (n = 1)	průměr 20,38 ±17,03 (2,0–70,5)	69 ±9% (12 m) pro AVF, 39±11% (12 m) pro AVG
Balaz et al., 2008	4	---	---	4	0	---	Aneurysmorafie s použitím exoprotézy	---	---
Shojaiefard et al., 2007	22	---	---	11	11	---	Parciální aneurysmektomie	průměr 15 (9–18)	93,7 % (15 m)
Lo, Tan, 2007	15	---	---	---	---	---	Plikace	---	---
Pierce, Thomas, Fenton, 2007	12	---	28.1 ±7,3	8	4	---	Aneurysmorafie se staplerem a prošitím staplerové linie	36 ±28	---
Karabay et al., 2004	18	---	---	15	3	---	Parciální aneurysmektomie	průměr 29,1 (7–50)	100 % (6m)
Najibi et al., 2002	2 AVF 8 AVG	---	30 (13–50)	3	7	---	Implantace stentgraftu	6 (5–7)	---
Cavallaro et al., 2000	26	---	---	26	0	---	Resekce a re-anastomóza / vytvoření nové AVF	8	---
Hakim et al., 1997	6	---	---	1	5	---	Aneurysmorafie se staplerem	rozpětí 8–12	---

AVF – arterio-venózní fistula, AVG – arterio-venózní graft, pp – primární průchodnost, as – primární asistovaná průchodnost, sp – sekundární průchodnost, m – měsíce.

**Příloha č. 3** Registrace BalRok clamp v registru komunitárních průmyslových vzorů OHIM pod registračním číslem 002024539-0001





## Příloha č. 4 Registrace BalRok clamp v registru komunitárních průmyslových vzorů OHIM pod registračním číslem 002024539-0001



ÚŘAD - PRO HARMONIZACI VE VNITŘNÍM TRHU  
OCHRANĚ ZNAČKY A VZORY

OHIM – OFFICE FOR HARMONIZATION IN THE INTERNAL MARKET  
TRADE MARKS AND DESIGNS

21 002024539-0001  
25 CS - EN  
22 12/04/2012  
15 12/04/2012  
45 23/04/2012  
11 002024539-0001  
72 Peter Baláz  
Slavomír Rokoňný  
73 Rymaňovská 430/25  
SK-19900 Praha 9  
ESLOVAQUIA  
-  
Slavomír Rokoňný  
Prostějovská 19  
SK-08001 Prešov  
ESLOVAQUIA  
74 Jaroslav Novotný  
Římská 45  
CZ - Praha 2  
REPÚBLICA CHECA  
51 24 - 02  
54 BG - Хирургически инструменти  
ES - Instrumentos quirúrgicos  
CS - Chirurgické nástroje  
DA - Kirurgiske instrumenter  
DE - chirurgische Instrumente  
ET - Kirurginstrumentid  
EL - Χειρουργικά εργαλεία  
EN - Surgical instruments  
FR - Chirurgie (instruments de -)  
IT - Strumenti chirurgici  
LV - Ķirurģiskie instrumenti  
LT - Chirurginiai instrumentai  
HU - Sebészeti eszközök és műszerek  
MT - Strumenti kirurģi  
NL - Chirurgische instrumenten  
PL - Przyrządy chirurgiczne  
PT - Instrumentos cirúrgicos  
RO - Instrumente chirurgicale  
SK - Chirurgické nástroje  
SL - Kirurški instrumenti  
FI - Kirurgiset välineet  
SV - Kirurgiska instrument  
-  
BG - Медицински инструменти  
ES - Instrumentos médicos

CS - Lékařské nástroje  
DA - Medicinske instrumenter  
DE - Medizinische Instrumente  
ET - Meditsiinilised instrumendid  
EL - Ιατρικά εργαλεία  
EN - Medical instruments  
FR - Médicaux (instruments -)  
IT - Strumenti medici  
LV - Medicīniskie instrumenti  
LT - Medicininiai instrumentai  
HU - Orvosi/egészségügyi műszerek  
MT - Strumenti medici  
NL - Medische instrumenten  
PL - Przyrządy medyczne  
PT - Instrumentos médicos  
RO - Instrumente medicale  
SK - Lékařské nástroje  
SL - Medicinski instrumenti  
FI - Lääketieteelliset kójeet  
SV - Medicinska instrument  
-  
BG - Медицински инструменти (Ръчно задавани -)  
ES - Instrumentos médicos accionados manualmente  
CS - Lékařské nástroje (ruční -)  
DA - Håndbetjente instrumenter til medicinsk brug  
DE - Medizinische Instrumente [handbedient]  
ET - Meditsiinilised käsistruumendid  
EL - Ιατρικά εργαλεία (χειροκίνητα)  
EN - Medical instruments (Hand operated -)  
FR - Médecins (instruments à main pour -)  
IT - Strumenti medici(ad azionamento manuale)  
LV - Medicīniskie (rokas) instrumenti  
LT - Medicininiai instrumentai (rankiniai Rankiniai -)  
HU - Orvosi/egészségügyi műszerek (Kézi -)  
MT - Strumenti medici (mhaddma bi-idejn)  
NL - Handbediende medische instrumenten  
PL - Przyrządy medyczne (ręczne)



ÚŘAD - PRO HARMONIZACI VE VNITŘNÍM TRHU  
OCHRANĚ ZNAČKY A VZORY

OHIM – OFFICE FOR HARMONIZATION IN THE INTERNAL MARKET  
TRADE MARKS AND DESIGNS

PT - Instrumentos médicos manuais  
RO - Instrumente medicale (manuale)  
SK - Lékařské nástroje (Ruční -)  
SL - Ročni medicinski instrumenti  
FI - Lääketieteelliset välineet (Käskäyttötiset -)  
SV - Medicinska instrument (handdrivna)  
57  
55  
0001.1  
0001.2  
0001.3



0001.4



0001.5



0001.6

**Příloha č. 5** Demografické, echokardiografické a hemodynamické parametry pro skupinu s normálním (nCI) a zvýšeným (hCI) srdečním indexem

Parametr	Skupina nCI (n = 16)	Skupina hCI (n = 14)	p
Systolický tlak krve, mmHg	134.4 ±21.6	151.3 ±20.1	<b>0.04</b>
Diastolický tlak krve, mmHg	77.6 ±8.2	84.4 ±13.5	0.11
Střední tlak krve, mmHg	96.5 ±10.0	106.7 ±13.9	<b>0.03</b>
Srdeční frekvence, p/min	67.6 ±9.2	76.5 ±9.0	<b>0.01</b>
Hladina hemoglobinu, g/l	118.4 ±20.7	103.9 ±15.3	<b>0.04</b>
Průtok v AVF, l/min	3.1 ±1.4	3.4 ±0.8	0.34
Srdeční výdej, l/min	6.7 ±1.8	9.7 ±1.4	<b>&lt; 0.001</b>
Srdeční index, l/min/m <sup>2</sup>	3.4 ±0.7	4.8 ±0.5	<b>&lt; 0.001</b>
Celková cévní rezistence, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	1187 ±323	902 ±229	<b>0.04</b>
Systémová cévní rezistence, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	2183 ±584	1551 ±785	<b>0.04</b>
Enddiastolický rozměr levé komory, mm	54.1 ±5.8	58.4 ±5.6	<b>0.049</b>
Hmotnost levé komory, g	215.2 ±87.2	263.5 ±62.6	0.09
Index hmotnosti levé komory, g/m <sup>2</sup>	109.6 ±45.7	135.2 ±25.3	0.07
Relativní tloušťka myokardu	0.37 ±0.04	0.36 ±0.04	0.64
Hypertrofie levé komory, n (%)	7 (47)	9 (64)	0.34
<i>Remodelace levé komory</i>			0.41
Koncentrická remodelace, n (%)	1 (7)	0 (0)	
Excentrická hypertrofie, n (%)	6 (40)	9 (64)	
Koncentrická hypertrofie, n (%)	1 (7)	0 (0)	
Ejekční frakce levé komory, %	60.8 ±5.2	61.6 ±6.0	0.69
E/Em	13.4 ±3.4	10.9 ±8.5	0.39
Rozměr levé síně, mm	42.1 ±7.4	44.0 ±5.9	0.45
Rozměr pravé komory, mm	36.4 ±4.1	40.0 ±5.4	0.09
TAPSE, mm	22.1 ±5.6	27.3 ±5.8	0.06

RV Sm, m/s	12.8 ±3.1	15.7 ±3.6	0.05
Dysfunkce pravé komory, n (%)	2 (13)	1 (8)	0.67
Systolický tlak v plicnici, mmHg	41.8 ±14.3	39.8 ±19.4	0.81
Rozměr dolní duté žíly, mm	16.4 ±7.0	17.8 ±5.0	0.56

AVF – arterio-venózní fistule, E/Em – vrcholová rychlost časného diastolického transmitrálního průtoku/vrcholová rychlost časného diastolického pohybu mitrálního anulu, TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu, RV SM – vrcholová systolická rychlost trikuspidální anulu hodnocená pomocí tkáňové pulzně-dopplerovské echokardiografie.

**Příloha č. 6** Rozdíl mezi před a pooperačními hodnotami pro skupinu s normálním (nCI) a zvýšeným (hCI) srdečním indexem

Parametr	Skupina nCI (n = 16)		Skupina hCI (n = 14)	
	Rozdíl hodnot před výkonem a po něm	p	Rozdíl hodnot před výkonem a po něm	p
Průtok v AVF, l/min	- 1.22 (-1.81 až - 0.64)	< <b>0.001</b>	- 1.55 (-2.18 až - 0.92)	< <b>0.001</b>
Srdeční index, l/min/m <sup>2</sup>	- 0.01 (-0.40 až 0.38)	0.97	- 1.01 (-1.43 až - 0.58)	< <b>0.001</b>
Celková cévní rezistence, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	-17 (-168 až 134)	0.83	145 (8-282)	<b>0.04</b>
Systémová cévní rezistence, dyn/sec/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	-454 (-880 až -27)	<b>0.04</b>	- 61 (-399 až 276)	0.72
Systolický tlak krve, mmHg	0.9 (-6.6 až 8.3)	0.82	- 14.8 (-23.5 až - 6.1)	<b>0.001</b>
Diastolický tlak krve, mmHg	- 1.8 (-7.1 až 3.6)	0.51	- 7.7 (-13.8 až - 1.6)	<b>0.01</b>
Střední tlak krve, mmHg	- 1.0 (-6.6 až 4.5)	0.71	- 9.9 (-16.2 až - 3.4)	<b>0.003</b>
Srdeční frekvence, p/min	- 1.5 (-6.7 až 3.8)	0.58	- 3.5 (-9.0 až 2.0)	0.21
Hladina hemoglobinu, g/l	- 2.0 (-9.3 až 5.4)	0.60	10.8 (3.0 až 18.6)	<b>0.01</b>
Enddiastolický rozměr levé komory, mm	- 0.5 (-2.5 až 1.4)	0.57	- 4.5 (-6.6 až - 2.3)	< <b>0.001</b>
Index hmotnosti levé komory, g/m <sup>2</sup>	-7.7 (-17.8 až 2.4)	0.13	- 20.4 (-33.0 až - 7.9)	<b>0.002</b>
Relativní tloušťka myokardu	- 0.01 (-0.03 až 0.02)	0.5	0.02 (-0.01 až 0.04)	0.28
Ejekční frakce levé komory, %	- 2.5 (-4.7 až - 0.3)	<b>0.03</b>	- 2.9 (-5.2 až - 0.5)	<b>0.02</b>
E/A	- 0.14 (-0.37 až 0.10)	0.25	- 0.26 (-0.50 až - 0.02)	<b>0.04</b>
Rozměr levé síně, mm	- 0.3 (-1.8 až 1.3)	0.71	- 2.5 (-4.1 až - 0.8)	<b>0.004</b>
Rozměr pravé komory, mm	1.5 (-0.9 až 3.9)	0.21	- 4.5 (-7.4 až - 1.5)	<b>0.004</b>
TAPSE	0.5 (-2.5 až 3.4)	0.76	- 5.1 (-8.6 až - 1.6)	<b>0.005</b>
TAPSEc	1.3 (-2.0 až 4.5)	0.44	- 3.5 (-7.3 až 0.2)	0.07
RV Sm	0.5 (-1.0 až 1.9)	0.53	- 2.5 (-4.5 až - 0.6)	<b>0.01</b>
RV Smc	0.2 (-1.1. až 1.5)	0.80	- 0.5 (-2.1 až 1.2)	0.58
RV/LV diamter ratio	0.03 (-0.02 až 0.08)	0.22	- 0.03 (-0.08 až 0.03)	0.34

Rozměr dolní duté žíly, mm	- 3.3 (-6.5 až - 0.1)	<b>0.04</b>	- 3.0 (-6.7 až 0.6)	0.10
Systolický tlak v plicnici, mmHg	0.05 (-8.1 až 8.2)	0.99	- 7.7 (-14.9 až -0.5)	<b>0.038</b>

AVF – arterio-venózní fistule, E/Em – vrcholová rychlost časného diastolického transmitrálního průtoku/vrcholová rychlost časného diastolického pohybu mitrálního anulu, TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního anulu, TAPSEc – TAPSE korigované na rozměr pravé komory, RV SM – vrcholová systolická rychlost trikuspidální anulu hodnocená pomocí tkáňové pulzně-dopplerovské echokardiografie, RV Smc - RV SM korigovaná na rozměr pravé komory, RV/LV diameter ratio – poměr rozměru pravé a levé komory.

**Příloha č. 7** Základní charakteristiky studií zařazených do metaanalýzy

Autor, rok	Počet pacientů	Definice aneurysma (nejmenší diametr)	Technika výkonu	Sledování	Kanylace	Primární průchodnost v 1 roce	Poznámky
Pierce, Thomas, Fenton, 2007	12	20 mm	Aneurysmorafie se staplerem a prošíáním staplerové linie	29 měsíců	Po 48 hodinách u 5/12 pacientů, po 1 měsíci u 7/12 pacientů	75 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukce vysokého průtoku v AVF u 1 pacienta</li> <li>• Recidiva aneurysma (n = 2)</li> </ul>
Berard et al., 2010	33	20 mm	Aneurysmorafie na kovové kanyle s použitím exoprotézy	12 měsíců	Po 1 měsíci	93 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukce vysokého průtoku v AVF u 16 pacientů</li> </ul>
Woo et al., 2010	19	40 mm	Aneurysmorafie na gumovém katetru	23 měsíců	Po 1 měsíci	92 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 stenózy centrálního žilního systému řešené před výkonem</li> <li>• Trombóza rekonstrukce (n = 1)</li> </ul>
Hossny et al., 2013	14	25 mm	Aneurysmorafie na močovém katetru	30 měsíců	Po 1 měsíci	86 %	
Rokosny et al., 2014	62	40 mm	Aneurysmorafie na BalRok clamp s použitím exoprotézy	15 měsíců	Po 1 měsíci	79 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukce vysokého průtoku v AVF u 24 pacientů</li> <li>• Krvácení (n = 3), Infekce (n = 3), Stenóza (n = 6)</li> </ul>
Tozzi et al., 2014	14	15 mm	Aneurysmorafie se staplerem bez prošíání staplerové linie	17 měsíců	Okamžitě po výkonu	86 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 stenózy centrálního žilního systému řešené před výkonem</li> </ul>
Piccolo et al., 2015	10	30 mm	Aneurysmorafie s 2,5 mm TA staplerem bez prošíání staplerové linie u 9 pacientů	11 měsíců	Okamžitě po výkonu	80 % v 6. měsíci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombóza rekonstrukce (n = 1)</li> </ul>
Patel et al. <sup>35</sup> / 2015	48	N/A	Aneurysmorafie	12 měsíců	Do 6 týdnů	73 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 stenóz centrálního žilního systému řešené před výkonem</li> <li>• Stenóza (n = 13)</li> </ul>
Vo et al., 2015	40	30 mm	Aneurysmorafie s 3,5mm TA a Endo GIA staplerem s prošíáním staplerové linie	20 měsíců	Po 1 měsíci	67 % v 10. měsíci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 stenóz centrálního žilního systému řešené před výkonem</li> <li>• Recidiva aneurysma (n=2)</li> </ul>

Wang S., Wang M.S., 2017	185	N/A	Parciální aneurysmorafie	27.9 +/- 21.9 měsíců	lhned po výkonu	45 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 96 % primární asistovaná průchodnost v 1 roce</li> <li>• 50 stenóz centrálního žilního systému – řešené před výkonem</li> <li>• Trombóza rekonstrukce (n = 1), Krvácení (n = 1), Kožní nekróza (n = 1), Porucha hojení kůže (n = 4)</li> </ul>
Nezadatgoo et al., 2018	102	N/A	Aneurysmorafie na torakoskopickém portu, použití 90° rotace	36 měsíců	Po 24 hodinách	91 % v 95 měsíci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombóza rekonstrukce (n = 5), Steal syndrom (n = 7), Stenóza (n = 3), Infekce (n = 2)</li> <li>• Recidiva aneurysma (n = 7)</li> </ul>
Moskowitz Fakhoury, James, 2018	17	N/A	Aneurysmorafie se staplerem a prošíáním staplerové linie	12.5 měsíců	lhned po výkonu	94 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 stenóz centrálního žilního systému řešených před výkonem</li> </ul>
Wan et al., 2019	41	18 mm	Aneurysmorafie na 6 mm katetru	27 měsíců	58 % ihned po výkonu, 32 % na 3. den, 10 % po 2 týdnech	95 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redukce průtoku z 1618 na 772 ml/min (p &lt; 0.01) po výkonu</li> <li>• Stenóza (n = 7)</li> </ul>

N/A – neuvedeno.

**Příloha č. 8** Hodnocení kvality studií zařazených do metaanalýzy (ano – 1 bod, ne – 0 bodů)

<b>Publikace / otázka</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>	<b>I</b>	<b>J</b>	<b>K</b>	<b>L</b>	<b>M</b>	<b>N</b>	<b>O</b>	<b>Celkový počet</b>
Pierce, Thomas, Fenton, 2007	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	8
Berard et al., 2010	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	11
Woo et al., 2010	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano	Ano	8
Hossny et al., 2013	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	11
Rokosny et al., 2014	Ano	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	13
Tozzi et al., 2014	Ano	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	13
Piccolo et al., 2015	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ano	Ne	Ne	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	5
Patel et al., 2015	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ne	Ano	Ano	9
Vo et al., 2015	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	11
Wang S., Wang M.S., 2017	Ano	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	13
Nezakatgoo et al., 2018	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	10
Moskowitz, Fakhoury, James, 2018	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano	Ne	Ne	Ano	8
Wan et al., 2019	Ano	Ne	Ne	Ne	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	12

A – Byla jasně stanovená hypotéza/cíl studie?

B – Byla studie provedená prospektivně?

C – Byla studie provedená ve více než jednom centru?

D – Byli pacienti zařazováni do studie konsektivně?



- E – Byla ve studii uvedená data ohledně medicínských charakteristik pacientů?
- F – Byla jasně stanovená inkluzní a exkluzní kritéria pro zařazení pacientů do studie?
- G – Byl jasně popsán konflikt zájmů?
- H – Byly jasně popsány následné intervence?
- I – Byly relevantní výsledky a priori stanoveny?
- J – Byly relevantní výsledky stanovené pomocí vhodných objektivních/subjektivních metod?
- K – Byly statistické testy použité ke stanovení relevantních výsledků vhodné?
- L – Bylo sledování dostatečně dlouhé k projevení důležitých událostí a výsledků?
- M – Byly ve studii uvedené informace o pacientech, kteří nedokončili sledování?
- N – Byly publikované nežádoucí události?
- O – Byly závěry studie podpořené výsledkem studie?

## 11 Přílohy disertační práce

1. ROKOŠNÝ, S., BALÁŽ, P., WOHLFAHRT, P., PALOUŠ, D., JANOUŠEK, L. Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2014, 47(4), 444–450. ISSN 1078-5884. **IF 2,490, citováno 7x.**
2. WOHLFAHRT, P., ROKOŠNÝ, S., MELENOVSKÝ, V., BORLAUG, B., PEČENKOVÁ, V., BALAZ, P. Cardiac remodeling after reduction of high-flow arteriovenous fistulas in end-stage renal disease. *Hypertension research*. 2016, 39(9), 654–659. ISSN 0916-9636. e-ISSN 1348-4214. **IF 3,581, citováno 7x**
3. BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., BAFRNEC, J., WHITLEY, A., O'NEILL, S.. Repair of aneurysmal arteriovenous fistulae: a systematic review and meta-analysis, *European journal of vascular and endovascular surgery*. Dec 23. pii: S1078-5884(19)31388-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2019.07.033. **IF 3,642 (2018).**
4. ROKOŠNÝ, S., BALÁŽ, P., O'NEILL S. Contemporary management of arteriovenous haemodialysis fistula aneurysma, *Cor et Vasa*. 2018, 60 (1), 49–55. **BEZ IF.**
5. S.ROKOSNY, P. BALAZ. Arteriovenous Fistula Aneurysm (**chapter 26**), Innovations in dialysis vascular access surgery, Authors: Editor: Archil B. Chkhotua, Nova Science Publishers, Inc. 2017, ISBN 978-1-53612-158-2 (**kapitola v monografii**).
6. BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., KLEIN, D., ADAMEC, M. Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *Journal of vascular access*. 2008, 9(2), 81–84. ISSN 1129-7298. **BEZ IF, citováno 21x.**
7. BALÁŽ, P., ROKOŠNÝ, S., KLEIN, D., TRUBAČ, R., ADAMEC, M. První zkušenosti s využitím zevní pórované PTFE protézy v chirurgii arteriovenózních zkratů. *Rozhledy v chirurgii*. 2007, 86(9), 475–479. ISSN 0035-9351. **BEZ IF.**